



**COMISIÓN REVISORA  
SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y  
MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**

**ACTA No. 13 DE 2019**

**SESIÓN ORDINARIA**

**20, 21, 22 y 23 DE AGOSTO DE 2019**

**SESIÓN EXTRAORDINARIA**

**16, 17 y 18 DE SEPTIEMBRE DE 2019**

**3. TEMAS A TRATAR**

**3.1. MOLÉCULAS NUEVAS**

**3.1.1. Medicamentos de síntesis**

**3.1.2. Medicamentos biológicos**

**3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)**

**3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**

**3.4.1. Medicamentos de síntesis**

**3.4.2. Medicamentos biológicos**

**3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**

**3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**

**3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS**

**3.8. ACLARACIONES**

**3.9. NUEVA FORMA FARMACÉUTICA DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**

**DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA**

**1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM**

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

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Jorge Eliecer Olarte Caro  
Jesualdo Fuentes González  
Manuel José Martínez Orozco  
Mario Francisco Guerrero Pabón  
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez  
José Gilberto Orozco Díaz\*  
Kervis Asid Rodríguez Villanueva  
Kenny Cristian Díaz Bayona  
Lina Maria Cabanzo Castro\*  
Sindy Pahola Pulgarin Madrigal\*\*  
Ana Maria Pedroza Pastrana  
Judith Del Carmen Mestre Arellano  
\*sesiones de agosto  
\*\*sesiones de septiembre

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

Gicel Karina López González

## 2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB  
Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB  
Acta No. 10 de 2019 SEMNNIMB  
Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB

## 3. TEMAS A TRATAR

### 3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

#### 3.1.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

##### 3.1.1.1 HALAVEN

Expediente : 20147815  
Radicado : 20181139481 / 20181189414 / 20181210663 / 20191096109  
Fecha : 22/05/2019  
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición:

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada mL contiene mesilato de eribulina equivalente a 0,44 mg de Eribulina.

Forma farmacéutica:

Solución inyectable

Indicaciones:

Halaven está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad después de, al menos, un régimen de quimioterapia para la enfermedad avanzada. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina y un taxano en el ámbito adyuvante o metastásico, a menos que estos tratamientos no fueran adecuados para los pacientes.

Halaven está indicado para el tratamiento de pacientes con sarcoma de tejido blando (STB) inoperable que han recibido quimioterapia previa debido a una enfermedad localmente avanzada o metastásica. Su eficacia y seguridad se han establecido principalmente en pacientes con leiomioma y liposarcoma.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Lactancia

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hematología

La mielosupresión depende de la dosis y principalmente se manifiesta como neutropenia. Deben controlarse los recuentos de sangre completa en todos los pacientes antes de cada dosis de eribulina. El tratamiento con eribulina deberá iniciarse únicamente en pacientes con valores de RAN  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  y plaquetas  $>100 \times 10^9/l$ .

Se presentó neutropenia febril en  $<5\%$  de los pacientes tratados con eribulina. Los pacientes que muestren signos de neutropenia febril, neutropenia grave o trombocitopenia deben tratarse de acuerdo con las recomendaciones de posología y forma de administración.

Los pacientes con alanina-aminotransferasa (ALAT) o aspartato-aminotransferasa (ASAT)  $>3$  x el límite superior de la normalidad (LSN) presentaron una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 y de neutropenia febril. Aunque los datos son limitados, los pacientes con bilirrubina  $>1,5$  x LSN también presentan una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 y de neutropenia febril.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado casos mortales de neutropenia febril, septicemia neutropénica, septicemia y choque séptico.

La neutropenia grave puede tratarse con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) o equivalente a discreción del médico, de conformidad con las directrices relevantes.

#### Neuropatía periférica

Los pacientes deben estar estrechamente controlados por si presentan signos de neuropatía motora y sensorial periférica. El desarrollo de neurotoxicidad periférica grave requiere un retraso o una reducción de la dosis.

En los ensayos clínicos, se excluyó a los pacientes con neuropatía preexistente superior a grado 2. Sin embargo, los pacientes con neuropatía preexistente de grado 1 o 2 no presentaron más probabilidades de desarrollar síntomas nuevos o empeoramiento de los mismos que los que entraron en el estudio sin esta afección.

#### Prolongación QT

En un ensayo no controlado, abierto, de ECG en 26 pacientes, se observó prolongación QT en el día 8, independiente de la concentración de eribulina, sin que se observase prolongación QT en el día 1. Se recomienda una monitorización del ECG si se comienza el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, bradiarritmias o tratamiento concomitante con medicamentos de los que se conoce que prolongan el intervalo QT, incluidos antiarrítmicos de clase Ia y III, y anomalías electrolíticas. Deberá corregirse la hipocaliemia o hipomagnesemia antes de comenzar el tratamiento con Halaven y monitorizarse estos electrolitos periódicamente durante el tratamiento. Deberá evitarse el tratamiento con eribulina en pacientes con síndrome de QT largo congénito.

#### Excipientes

Este medicamento contiene pequeñas cantidades de etanol (alcohol), menos de 100 mg por dosis.

#### Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en relación con HALAVEN son supresión de la médula ósea que se manifiesta como neutropenia, leucopenia, anemia y trombocitopenia con infecciones asociadas. También se ha notificado neuropatía periférica o

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



empeoramiento de la neuropatía periférica ya existente. Las reacciones adversas notificadas incluyen toxicidades gastrointestinales, manifestadas como anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento y estomatitis. Otras reacciones adversas incluyen fatiga, alopecia, aumento de las enzimas hepáticas, septicemia y síndrome de dolor musculoesquelético.

Tabla de reacciones adversas

A menos que se indique otra cosa, la tabla muestra las incidencias de las reacciones adversas observadas en pacientes con cáncer de mama y sarcoma de partes blandas que recibieron la dosis recomendada en los estudios de fase II y fase III.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), 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 ( $< 1/10.000$ ).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de frecuencia dentro de cada intervalo de frecuencia. Se muestran las reacciones con la frecuencia total real y con la frecuencia de grado 3 o 4 cuando se produjeron reacciones de grado 3 o 4.

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas-todos los grados			
	Muy frecuentes (Frecuencia %)	Frecuentes (Frecuencia %)	Poco frecuentes (Frecuencia %)	Raras o frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Infección de las vías urinarias (8,5 %) (G3/4: 0,7 %) Neumonía (1,6 %) (G3/4: 1,0 %) Candidiasis bucal Herpes bucal Infección de las vías respiratorias altas Nasofaringitis Rinitis Herpes zóster	Septicemia (0,5 %) (G3/4: 0,4 %) <sup>a</sup> Septicemia neutropénica (0,2 %) (G3/4: 0,2 %) <sup>a</sup> Choque séptico (0,2 %) (G3/4: 0,2 %) <sup>a</sup>	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (53,6 %) (G3/4: 46,0)	Linfocitopenia (5,7 %) (G3/4: 2,1 %) Neutropenia febril		*Coagulación intravascular diseminada <sup>b</sup>

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	%) Leucopenia (27,9 %) (G3/4: 17,0 %) Anemia (21,8 %) (G3/4: 3,0 %)	(4,5 %) (G3/4: 4,4 %) <sup>a</sup> Trombocitopenia (4,2 %) (G3/4: 0,7 %)		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito (22,5 %) (G3/4: 0,7 %) <sup>d</sup>	Hipopotasiemia (6,8 %) (G3/4: 2,0 %) Hipomagnesiemia (2,8 %) (G3/4: 0,3 %) Deshidratación (2,8 %) (G3/4: 0,5 %) <sup>d</sup> Hiperglucemia Hipofosfatemia Hipocalcemia		
Trastornos psiquiátricos		Insomnio Depresión		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica <sup>c</sup> (35,9 %) (G3/4: 7,3 %) Cefalea (17,5 %) (G3/4: 0,7 %)	Disgeusia Mareos (9,0 %) (G3/4: 0,4 %) <sup>d</sup> Hipoestesia Letargo Neurotoxicidad		
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo (5,8 %) (G3/4: 0,1 %) <sup>d</sup> Conjuntivitis		
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo Acúfenos		
Trastornos cardiacos		Taquicardia		
Trastornos vasculares		Sofocos Embolia pulmonar (1,3 %) (G3/4: 1,1 %) <sup>a</sup>	Trombosis venosa profunda	

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea (15,2 %) <sup>a</sup> (G3/4: 3,5 %) <sup>a</sup> Tos (15,0 %) (G3/4: 0,5 %) <sup>d</sup>	Dolor orofaríngeo Epistaxis Rinorrea	Enfermedad pulmonar intersticial (0,2 %) (G3/4: 0,1 %)	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (35,7 %) (G3/4: 1,1 %) <sup>d</sup> Estreñimiento (22,3 %) (G3/4: 0,7 %) <sup>d</sup> Diarrea (18,7 %) (G3/4: 0,8 %) Vómitos (18,1 %) (G3/4: 1,0 %)	Dolor abdominal Estomatitis (11,1 %) (G3/4: 1,0 %) <sup>d</sup> Sequedad de boca Dispepsia (6,5 %) (G3/4: 0,3 %) <sup>d</sup> Enfermedad por reflujo gastroesofágico Distensión abdominal	Úlceras bucales Pancreatitis	
Trastornos hepatobiliares		Aumento de aspartato aminotransferasa (7,7 %) (G3/4: 1,4 %) <sup>d</sup> Aumento de alanina aminotransferasa (7,6 %) (G3/4: 1,9 %) <sup>d</sup> Aumento de gammaglutamiltransferasa (1,7 %) (G3/4: 0,9 %) <sup>d</sup> Hiperbilirrubinemia (1,4 %) (G3/4: 0,4 %)	Hepatotoxicidad (0,8 %) (G3/4: 0,6 %)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Exantema (4,9 %) (G3/4: 0,1 %) Prurito (3,9 %) (G3/4: 0,1 %) <sup>d</sup>	Angioedema	**Síndrome de Stevens-Johnson /

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		Trastorno de las uñas Sudoración nocturna Sequedad de piel Eritema Hiperhidrosis Eritrodisestesia palmoplantar (1,0 %) (G3/4: 0,1 %)d		necrólisis epidérmica tóxica <sup>b</sup>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia y mialgia (20,4 %) (G3/4: 1,0 %) Dolor de espalda (12,8 %) (G3/4: 1,5 %) Dolor en las extremidades (10,0 %) (G3/4: 0,7 %)d	Dolor óseo (6,7 %) (G3/4: 1,2 %) Espasmos musculares (5,3 %) (G3/4: 0,1 %)d Dolor musculoesquelético Dolor torácico musculoesquelético Debilidad muscular		
Trastornos renales y urinarios		Disuria	Hematuria Proteinuria Fallo renal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga/astenia (53,2 %) (G3/4: 7,7 %) Pirexia (21,8 %) (G3/4: 0,7 %)	Inflamación de las mucosas (6,4 %) (G3/4: 0,9 %)d Edema periférico Dolor Escalofríos Dolor torácico Enfermedad seudogripal		
Exploraciones complementarias	Reducción de peso (11,4 %) (G3/4: 0,4 %)d			

a Incluye acontecimientos de grado 5

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- b De notificaciones espontáneas
- c Incluye términos preferentes de neuropatía periférica, neuropatía motora periférica, polineuropatía, parestesia, neuropatía sensorial periférica, neuropatía sensorial motora periférica y polineuropatía desmielinizante
- d Ningún acontecimiento de grado 4
- \* Raras
- \*\* Frecuencia no conocida

En general, los perfiles de seguridad observados en las poblaciones de pacientes con cáncer de mama y sarcoma de partes blandas fueron similares.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### Neutropenia

La neutropenia observada fue reversible y no acumulativa; el tiempo medio hasta el nivel más bajo fue de 13 días y el tiempo medio hasta la recuperación de la neutropenia severa ( $<0,5 \times 10^9/l$ ) fue de 8 días.

Los recuentos de neutrófilos  $<0,5 \times 10^9/l$  que duraron más de 7 días ocurrieron en el 13 % de los pacientes con cáncer de mama tratados con eribulina en el estudio EMBRACE.

La neutropenia se notificó como acontecimiento adverso emergente del tratamiento (AAET) en 151/404 pacientes (37,4 % para todos los grados) de la población con sarcoma, frente a 902/1559 pacientes (57,9 % para todos los grados) de la población con cáncer de mama. Las frecuencias combinadas de AAET y de anomalías analíticas en el recuento de neutrófilos agrupados en ambos grupos fueron de 307/404 (76,0 %) y 1314/1559 (84,3 %), respectivamente. La duración media del tratamiento fue de 12,0 semanas para los pacientes con sarcoma y de 15,9 semanas para los pacientes con cáncer de mama.

Se han notificado casos mortales de neutropenia febril, septicemia neutropénica, septicemia y choque séptico. De los 1963 pacientes con cáncer de mama y sarcoma de partes blandas tratados con eribulina a la dosis recomendada en los ensayos clínicos, ocurrió un acontecimiento mortal de septicemia neutropénica (0,1 %) y otro de neutropenia febril (0,1 %). Además, ocurrieron 3 acontecimientos mortales de septicemia (0,2 %) y uno de choque séptico (0,1 %). La neutropenia grave puede tratarse con G-CSF o equivalente a discreción del médico, de conformidad con las directrices relevantes. El 18 % y el 13 % de los pacientes tratados con eribulina recibieron G-CSF en los dos estudios de fase III sobre cáncer de mama (estudios 305 y 301, respectivamente). En el estudio de fase III sobre sarcoma (estudio 309), un 26 % de los pacientes tratados con eribulina recibieron G-CSF.

La neutropenia dio lugar a la suspensión del tratamiento en  $<1$  % de los pacientes que recibieron eribulina.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Coagulación intravascular diseminada

Se han notificado casos de coagulación intravascular diseminada asociados generalmente a neutropenia y/o sepsis.

#### Neuropatía periférica

Entre los 1559 pacientes con cáncer de mama, la reacción adversa más frecuente que dio lugar a la suspensión del tratamiento con eribulina fue la neuropatía periférica (3,4 %). La mediana del tiempo hasta alcanzar neuropatía periférica de grado 2 fue de 12,6 semanas (después de 4 ciclos). De los 404 pacientes con sarcoma, 2 pacientes abandonaron el tratamiento con eribulina debido a la aparición de neuropatía periférica. La mediana del tiempo hasta alcanzar neuropatía periférica de grado 2 fue de 18,4 semanas.

El desarrollo de neuropatía periférica de grado 3 o 4 se produjo en el 7,4 % de los pacientes con cáncer de mama y en el 3,5 % de los pacientes con sarcoma. En los ensayos clínicos, los pacientes con neuropatía preexistente tuvieron las mismas probabilidades de desarrollar síntomas nuevos o empeoramiento de los mismos que los que entraron en el estudio sin esta afección.

En los pacientes con cáncer de mama con neuropatía periférica de grado 1 o 2 preexistente, la frecuencia de neuropatía periférica de grado 3 emergente del tratamiento fue del 14 %.

#### Hepatotoxicidad

En algunos pacientes con valores de las enzimas hepáticas normales/anormales antes del tratamiento con eribulina, se notificaron aumentos de las enzimas hepáticas al comenzar el tratamiento con eribulina. Dichos aumentos parecieron ocurrir al inicio del tratamiento con eribulina en el ciclo 1-2 en la mayoría de estos pacientes y aunque se cree que probablemente sean un fenómeno de adaptación del hígado al tratamiento con eribulina y no un signo de toxicidad hepática significativa en la mayoría de los pacientes, también se ha notificado hepatotoxicidad.

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes de edad avanzada

De los 1559 pacientes con cáncer de mama tratados con la dosis recomendada de eribulina, 283 pacientes (18,2 %) tenían  $\geq 65$  años. De los 404 pacientes con sarcoma, 90 pacientes (22,3 %) tratados con eribulina tenían  $\geq 65$  años. El perfil de seguridad de la eribulina en pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años) fue similar al de los pacientes que tenían  $< 65$  años excepto por la astenia/fatiga que mostró una tendencia al alza con la edad. No se recomienda ajustar la dosis en ancianos.

##### Pacientes con insuficiencia hepática

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes con ALAT o ASAT  $>3$  x LSN presentaron una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 y de neutropenia febril. Aunque los datos son limitados, los pacientes con bilirrubina  $>1,5$  x LSN también presentan una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 y de neutropenia febril.

#### Interacciones:

La eribulina se elimina principalmente (hasta el 70 %) mediante excreción biliar. Se desconoce la proteína de transporte que interviene en este proceso. La eribulina no es un sustrato de los transportadores de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP), del anión orgánico (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), de la proteína relacionada con resistencia a múltiples medicamentos (MRP2, MRP4) ni de la bomba exportadora de sales biliares (BSEP).

No se esperan interacciones medicamentosas con inhibidores e inductores de CYP3A4. La exposición a la eribulina (AUC y  $C_{m\acute{a}x}$ ) no se vio afectada por el ketoconazol, un inhibidor de CYP3A4 y de la glucoproteína P (Pgp), ni por la rifampicina, un inductor de CYP3A4.

#### Efectos de la eribulina en la farmacocinética de otros medicamentos

Los datos in vitro indican que la eribulina es un inhibidor leve de la importante enzima CYP3A4 que metaboliza medicamentos. No hay datos in vivo disponibles. Se recomienda precaución y control para detectar los acontecimientos adversos con el uso concomitante de sustancias que tienen un estrecho índice terapéutico, y que se eliminan principalmente a través del metabolismo mediado por CYP3A4 (p. ej., alfentanilo, ciclosporina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus, tacrolimus).

La eribulina no inhibe las siguientes enzimas CYP: CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 o 2E1 a concentraciones clínicas relevantes.

La eribulina no inhibió la actividad mediada por los transportadores BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 y OATP1B3 a concentraciones clínicas relevantes.

#### Vía de administración:

Vía intravenosa

#### Dosificación y Grupo etario:

Halaven debe administrarse únicamente bajo la supervisión de un médico cualificado con experiencia en el uso adecuado de citotóxicos.

#### Posología

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de eribulina como solución lista para usar es de 1,23 mg/m<sup>2</sup>, que se debe administrar por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días.

**Atención:**

En la UE, la dosis recomendada hace referencia a la base del principio activo (eribulina). El cálculo de la dosis individual que se administrará a un paciente se debe basar en la concentración de la solución lista para usar que contiene 0,44 mg/ml de eribulina y la recomendación de dosis de 1,23 mg/m<sup>2</sup>. Las recomendaciones sobre la reducción de la dosis que aparecen a continuación también se muestran como la dosis de eribulina que se administrará en base a la concentración de la solución lista para usar.

En los ensayos pivotaes, en las publicaciones correspondientes y en algunas otras regiones como Estados Unidos y Suiza, la dosis recomendada se basa en la forma de sal (mesilato de eribulina).

Los pacientes pueden presentar náuseas o vómitos. Se debe considerar la profilaxis con antieméticos, incluidos los corticoesteroides.

**Retrasos de la administración durante la terapia**

La administración de Halaven debe retrasarse el día 1 o el día 8 en cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) <1 x 10<sup>9</sup>/l
- Plaquetas <75 x 10<sup>9</sup>/l
- Toxicidades no hematológicas de grado 3 o 4.

**Reducción de la dosis durante la terapia**

Las recomendaciones sobre la reducción de la dosis en el retratamiento se muestran en la siguiente tabla.

**Recomendaciones sobre reducción de la dosis**

Reacción adversa tras la administración previa de HALAVEN	Dosis recomendada de eribulina
Hematológica:	
RAN <0,5 x 10 <sup>9</sup> /l que dura más de 7 días	
Neutropenia con RAN <1 x 10 <sup>9</sup> /l complicada por fiebre o infección	

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trombocitopenia con plaquetas $<25 \times 10^9/l$	0,97 mg/m <sup>2</sup>
Trombocitopenia con plaquetas $<50 \times 10^9/l$ complicada por hemorragia o que requiere transfusión de sangre o de plaquetas	
No hematológica:	
Cualquiera de grado 3 o 4 en el ciclo previo	
Reaparición de cualquier reacción adversa hematológica o no hematológica como se ha especificado arriba	
A pesar de reducir a 0,97 mg/m <sup>2</sup>	0,62 mg/m <sup>2</sup>
A pesar de reducir a 0,62 mg/m <sup>2</sup>	Considerar suspensión

La dosis de eribulina no se debe volver a incrementar después de haberla reducido.

#### Pacientes con insuficiencia hepática

##### Insuficiencia hepática por metástasis

La dosis recomendada de eribulina en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) es de 0,97 mg/m<sup>2</sup>, administrada por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días. La dosis recomendada de eribulina en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child- Pugh B) es de 0,62 mg/m<sup>2</sup>, administrada por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días.

No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), pero se espera que sea necesaria una reducción de la dosis más marcada si se utiliza eribulina en estos pacientes.

##### Insuficiencia hepática por cirrosis:

No se ha estudiado esta población de pacientes. Se pueden utilizar las posologías anteriores para casos de insuficiencia leve y moderada, pero se recomienda un control estrecho ya que podrá ser necesario un reajuste de la dosis.

#### Pacientes con insuficiencia renal

Algunos pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de la creatinina  $<50$  ml/min) pueden presentar una mayor exposición a la eribulina y pueden necesitar una reducción de la dosis. En todos los pacientes con insuficiencia renal, se recomienda cautela y un control de seguridad estrecho.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ningún ajuste específico de la dosis en función de la edad del paciente.

Población pediátrica

El uso de Halaven en niños y adolescentes para la indicación de cáncer de mama no es relevante.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Halaven en niños desde el nacimiento hasta los 18 años para la indicación de sarcoma de partes blandas. No se dispone de datos.

Forma de administración

Halaven se debe administrar por vía intravenosa. Se puede diluir la dosis en hasta 100 ml de solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio. No debe diluirse en solución para perfusión de glucosa al 5 %. Antes de la administración debe garantizarse un acceso venoso periférico bueno o una vía central permeable. No hay indicios de que el mesilato de eribulina sea un vesicante o un irritante. En caso de extravasación, el tratamiento debe ser sintomático.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica / Uso Institucional

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2019012657 con el fin de:

- Revocar parcialmente el artículo primero de la Resolución No. 2019012657 de 8 de abril de 2019 en cuanto al ítem de indicaciones.
- Se proceda a aprobar las indicaciones para el producto Halaven® de la siguiente manera:
  - Halaven está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con ECOG 0-1 con progresión de la enfermedad después de, al menos, dos regímenes de quimioterapia para la enfermedad avanzada. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina y un taxano en el ámbito adyuvante o metastásico, a menos que estos tratamientos no fueran adecuados para los pacientes. Para pacientes con triples receptores negativos (hormonales y HER2/ neu) Halaven está indicado después de, al menos, un régimen de quimioterapia.
  - Halaven está indicado para el tratamiento de pacientes con liposarcoma irreseccable ECOG 0 que han recibido tratamiento previo con antraciclina (a menos que no fuera adecuado) debido a una enfermedad localmente avanzada o metastásica.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Revocar el artículo tercero de la Resolución No. 2019012657 de 8 de abril de 2019 que niega la declaración de nueva entidad química del principio activo Eribulina y la protección de datos.
- Se proceda a aprobar como nueva entidad química al principio activo Eribulina y se conceda la protección de datos para la información no divulgada del producto Halaven® bajo el Decreto 2085 de 2002 por las razones expuestas anteriormente.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las indicaciones como se encuentran únicamente a continuación:

**Indicaciones:**

- Halaven está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con ECOG 0-1 con progresión de la enfermedad después de, al menos, dos regímenes de quimioterapia para la enfermedad avanzada. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina y un taxano en el ámbito adyuvante o metastásico, a menos que estos tratamientos no fueran adecuados para los pacientes. Para pacientes con triples receptores negativos (hormonales y HER2/neu) Halaven está indicado después de, al menos, un régimen de quimioterapia.
- Halaven está indicado para el tratamiento de pacientes con liposarcoma irreseccable ECOG 0 que han recibido tratamiento previo con antraciclina (a menos que no fuera adecuado) debido a una enfermedad localmente avanzada o metastásica.

Así mismo, una vez revisados los argumentos del interesado, la Sala recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo eribulina es una nueva entidad química y el interesado demostró ante la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos haber incurrido en un esfuerzo considerable en el desarrollo del producto.

**3.1.1.2 ALXOID® ÁCAROS TRÍO**

Expediente : 20151787  
Radicado : 20181197851 / 20191089381  
Fecha : 14/05/2019  
Interesado : Inmunotek Colombia S.A.S.

**Composición:**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Extractos polimerizados alergénicos de los ácaros *D. pteronyssinus*, *D. farinae* y *B. tropicalis* (34%/33%/33%). Vial A: 2.000 UT/ml y Vial B: 10.000 UT/ml.

Forma farmacéutica: Suspensión

Indicaciones:

Está indicados en el tratamiento de enfermedades alérgicas respiratorias tipo I (mediadas por la IgE), tales como, rinitis, asma bronquial y conjuntivitis, causadas por diferentes alérgenos en pacientes adultos que presentan síntomas clínicamente relevantes diagnosticados mediante una prueba cutánea positiva y/o prueba de IgE específica

Contraindicaciones:

No utilice el producto Alxoid® Ácaros trío:

- Si es alérgico (hipersensible) a alguno de los excipientes del producto Alxoid® Ácaros trío.
- Si presenta agudización del asma en los tres días previos a la dosis.
- Si está tomando medicación  $\beta$ -bloqueante.
- Si presenta fiebre superior a 38,5° C.
- Si presenta enfermedades infecciosas activas (hepatitis vírica, tuberculosis, etc).
- Si padece enfermedades autoinmunes, inmunodeficiencias o enfermedades malignas.
- Si va a realizar cualquier actividad física intensa después de administrar la dosis.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Este tratamiento puede entrañar riesgo de choque anafiláctico por lo que deben seguirse durante toda la duración de este las siguientes normas:

1. No debe ser administrado en ningún caso en el domicilio del paciente.
2. El producto Alxoid® Ácaros trío debe administrarse en centros que dispongan de medios para proceder al tratamiento de un paciente que sufra un choque anafiláctico: reanimación cardiorrespiratoria y adrenalina parenteral.
3. El paciente permanecerá como mínimo 30 minutos en el centro donde se le administre el preparado alergénico después de cada una de las dosis aplicadas.
4. Comprobar que la vía de administración es la subcutánea. La presencia de sangre al aspirar es indicativa de una administración endovenosa. En estos casos, retirar la aguja y proceder a la inyección correcta en otro lugar.

Advertencias especiales

- Niños

No administrar a niños menores de 5 años.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Embarazo y lactancia

No hay datos sobre la experiencia clínica para el uso del producto Alxoid® Ácaros trío en mujeres embarazadas ni durante la lactancia.

El tratamiento con el producto Alxoid® Ácaros trío no debe iniciarse durante el embarazo. Si se produce el embarazo durante el tratamiento, el tratamiento puede continuar después de la evaluación de la condición general (incluyendo la función pulmonar) del paciente y las reacciones previas a la administración del producto Alxoid® Ácaros trío. En pacientes con asma preexistente se recomienda una estrecha vigilancia durante el embarazo.

No se prevén efectos sobre los lactantes alimentados con leche materna.

Informar al médico si se está embarazada, cree que puede estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada o en periodo de lactancia. Su médico decidirá si el paciente debe recibir el preparado alergénico Alxoid® Ácaros trío.

- Deportistas

No realizar ninguna actividad física intensa inmediatamente después de la administración de una dosis.

- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El producto Alxoid® Ácaros trío no tiene influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Precauciones especiales de conservación

Los tratamientos deberán ser conservados bajo refrigeración (2 a 8 °C).

Evitar exposiciones prolongadas a temperaturas elevadas.

Mantener Este producto fuera de la vista y del alcance de los niños.

Precauciones especiales de eliminación

Los preparados alergénicos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Preguntar al farmacéutico como deshacerse de los envases y de los productos que ya no se necesitan. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente

Reacciones adversas:

El producto Alxoid® Ácaros trío pueden producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. La frecuencia de los posibles efectos adversos enumerados a continuación se definen utilizando la siguiente clasificación: muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes), frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes), poco frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes), raros (afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes), muy raros (afectan a menos de 1 de cada 10.000 personas) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Si el paciente nota algún efecto adverso no mencionado, informar al médico o farmacéutico.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En caso de reacción sistémica severa (ver más abajo), interrumpa el tratamiento e informe a su médico prescriptor.

#### Reacciones locales: Comunes

Consisten en la aparición de enrojecimiento, dolor y/o tumefacción en el lugar de la inyección. Suelen presentarse en los primeros 30 minutos (reacciones inmediatas) y/o entre los 30 min y 72 horas (reacciones tardías).

- Reacción local leve (Inmediata o tardía) de hasta 5-6 cm de diámetro es normal.
- Reacción local inmediata moderada, de 6-12 cm de diámetro: puede requerir tratamiento antihistamínico por vía oral.
- Reacción local inmediata severa, más de 12 cm de diámetro. Tratamiento antihistamínico por vía oral. observar durante 60 minutos.
- Reacción local tardía, moderada o severa. Tienen siempre un carácter leve. Tratamiento: aplicación de una bolsa de hielo y/o corticoides tópicos.

#### Reacciones Sistémicas Moderadas: Poco frecuentes

Irritación óculo-nasal, estornudos, urticaria, angioedema, que aparecen desde 15 minutos hasta 4-6 horas después de la inyección subcutánea. En tales casos, se recomienda administrar antihistamínicos (orales o por vía intramuscular) especialmente en el caso de una urticaria y angioedema. Adicionalmente, pueden administrarse corticoides I.V. (40 mg de prednisolona). Esta terapéutica puede repetirse si fuera necesario. Si se produce un cierto grado de broncoespasmo, pueden utilizarse broncodilatadores.

#### Reacciones sistémicas severas: muy raras

Se manifiestan antes de los 30 minutos posteriores a la dosis.

Asma (dificultad respiratoria) o urticaria/angioedema (ronchas en la piel) que aparecen a partir de los 5-10 minutos tras la inyección.

#### Tratamiento:

1. Adrenalina (1 mg/mL): 0,3 a 0,5 mg vía subcutánea o intramuscular.
2. Comprobar la tensión arterial y frecuencia cardiaca.
3. Administrar solución salina a través de un catéter intravenoso.
4. Antihistamínico: dexclorfeniramina maleato 5 mg/4-6 h (vía I.M. o I.V.)
5. Corticoides: hidrocortisona 100-200 mg o metilprednisolona 1-2 mg/kg (vía I.M.). En caso de asma leve-moderada, administrar además un  $\beta$ -2 agonista inhalado. En caso de asma severa (FEV1 < 50%), administrar además:
6. Adrenalina inhalada (especialmente si hay signos de edema de laringe y/o lengua): 0,5 ml de adrenalina (1 mg/mL) + 2,5 mL de solución salina (0,9%) aplicada con nebulizador, o bien adrenalina en spray hasta 10 pulsaciones.
7. Agonista  $\beta$ -2 (0,5 mg/mL) 0,25-0,5 mg vía I.V.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



8. Teofilina (22 mg/mL) 200-400 mg vía I.V. (administrar en un plazo de 15 minutos), tener Precaución con los pacientes que se someten a tratamiento de teofilina de liberación prolongada.

9. Considere la posibilidad de hospitalización en caso de shock retardado.

Si se experimentan efectos adversos, consultar al médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos no mencionados en este punto

#### Interacciones:

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

- El producto Alxoid® Ácaros trío interacciona con medicamentos  $\beta$ -bloqueantes, por lo tanto, está contraindicado su uso en aquellos pacientes tratados con esta medicación.
- No hay datos disponibles sobre los posibles riesgos del uso de inmunoterapia simultánea con otros alérgenos durante el tratamiento con el producto Alxoid® Ácaros trío.
- No se han descrito otras interacciones.

Vía de administración: Subcutánea

#### Dosificación y Grupo etario:

El producto Alxoid® Ácaros trío está indicado para ser administrado por vía subcutánea. Debe ser administrado por profesionales sanitarios.

- Tratamiento de inicio:

Compruebe que su tratamiento posee 1 Vial A (2.000 UT/ml) y 1 ó 2 Viales B (10.000 UT/ml). Comience su administración siempre con el de menor concentración Vial A (2.000UT/ml). La primera administración son 2 dosis con incremento de volumen (0,2 mL y 0,5 mL) en un intervalo de una semana. Una vez alcanzados los 0,5 ml (dosis máxima) del Vial A (2.000 UT/ml), se continua el tratamiento la semana siguiente con el Vial B (10.000 UT/ml) administrando 2 dosis con incremento de volumen (0,2 ml y 0,5 ml) en un intervalo de una semana entre ellos.

Una vez alcanzados los 0,5 ml (dosis máxima) del Vial B (10.000 UT/ml), las dosis se espaciarán mensualmente hasta terminar el vial. Esta pauta de dosificación requiere 3 semanas para alcanzar la máxima concentración.

- Tratamiento de continuación:

Compruebe que su tratamiento posee 1-3 Viales B (10.000 UT/ml). Comience la administración con cualquiera de ellos 0,5 mL a intervalos mensuales.

Estas pautas de dosificación son orientativas, se recomienda seguir la dosificación prescrita por su facultativo.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019001657 emitido mediante Acta No. 18 de 2018, numeral 3.1.1.11, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181197851

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 18 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.11, por cuanto el interesado no allega información de estudios clínicos con el producto de la referencia en las indicaciones solicitadas. Allega un borrador de protocolo de investigación clínica del producto comparado con placebo, una publicación de un estudio observacional sobre seguridad de productos similares y otra publicación de un estudio observacional de seguridad de un preparado con los tres componentes del producto de la referencia. Información que no permite concluir sobre la eficacia y seguridad del preparado con tres componentes en las diversas indicaciones solicitadas.

Adicionalmente, revisada la versión 4 del PGR del producto ALXOID® ÁCAROS TRÍO, no se evidencia que el plan de gestión de riesgos se ajuste con respecto a las medidas de minimización de riesgos contempladas, por anterior se recomienda negar.

### 3.1.1.3 PIFELTRO® 100mg TABLETAS

Expediente : 20155433  
Radicado : 20181252420 / 20191110495  
Fecha : 11/06/2019  
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición:  
Cada tableta contiene 100 mg de Doravirina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:  
Pifeltro® está indicado, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, para el tratamiento de adultos infectados con VIH-1 sin evidencia pasada o presente de resistencia viral a doravirina.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Contraindicaciones:

Pifeltro® no debe coadministrarse con fármacos que sean inductores enzimáticos potentes del citocromo P450 (CYP) 3A ya que pueden producirse disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de doravirina, lo que puede disminuir la eficacia de Pifeltro®. Estos fármacos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:

- los anticonvulsivos carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína
- los antimicrobianos rifampicina, rifapentina
- la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

#### Precauciones y advertencias:

##### Interacciones Farmacológicas

Se debe tener precaución al recetar Pifeltro® con fármacos que puedan reducir la exposición de doravirina.

##### Síndrome de Reconstitución Inmune

Se ha reportado síndrome de reconstitución inmune en pacientes tratados con terapia de combinación antirretroviral. Durante la fase inicial de tratamiento de combinación antirretroviral, los pacientes cuyo sistema inmune responde pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indolentes o residuales (como infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP, por las siglas en inglés para *Pneumocystis jirovecii pneumonia*) o tuberculosis), que pudieran requerir evaluación y tratamiento adicionales.

También se ha reportado la ocurrencia de trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves, la polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) en el contexto de la reconstitución inmune; sin embargo, el momento de inicio es más variable y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

#### Reacciones adversas:

##### Experiencia de Estudios Clínicos

##### Reacciones Adversas al Medicamento Surgidas Durante el Tratamiento

La evaluación de seguridad de Pifeltro® en pacientes infectados con VIH-1 que no habían recibido tratamiento con antirretrovirales (vírgenes a tratamiento), se basa en el análisis de información durante 96 semanas, de dos estudios de Fase 3, aleatorizados, internacionales, multi-céntricos, doble ciego, controlados con activo (DRIVE-FORWARD (Protocolo 18) y DRIVE-AHEAD (Protocolo 021)), y son apoyados con la información de un estudio de Fase

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2b, aleatorizado, internacional, multi-céntrico, doble ciego, controlado con activo (Protocolo 7 (P007)).

En DRIVE-FORWARD, 766 sujetos adultos recibieron 100 mg de Pifeltro® (n=383) o 800 mg de darunavir + 100 mg de ritonavir (DRV+r) (n=383) una vez al día, cada uno en combinación con emtricitabina/tenofovir DF (FTC/TDF) o abacavir/lamivudina (ABC/3TC). En la Semana 96, el 1% en el grupo de Pifeltro® y el 2% en el grupo DRV+r presentaron eventos adversos que llevaron a la suspensión del medicamento de estudio.

En DRIVE-AHEAD, 728 sujetos adultos recibieron la combinación doravirina/lamivudina/tenofovir DF (DOR/3TC/TDF) (n=364) o efavirenz/emtricitabina/tenofovir DF (EFV/FTC/TDF) una vez al día (n=364). En la Semana 96, 2% en el grupo de la combinación DOR/3TC/TDF y 6.6% en el grupo EFV/FTC/TDF presentaron eventos adversos que llevaron a la suspensión del medicamento de estudio.

En la Tabla 2 se presentan las reacciones adversas al medicamento surgidas durante el tratamiento de intensidad moderada a grave reportadas en más o igual a 2% de los sujetos en cualquier grupo de tratamiento en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD.

Tabla 2: Reacciones Adversas al Medicamento Surgidas durante el Tratamiento de Intensidad Moderada a Grave Reportadas en  $\geq 2\%$  de los Sujetos en Cualquier Grupo de Tratamiento en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD (Semana 96)

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	Pifeltro® +2 NRTIs Una vez al día	DRV+r +2 NRTIs Una vez al día	Combinación DOR/3TC/TDF Una vez al día	EFV/FTC/TDF Una vez al día
	N = 383	N = 383	N = 364	N = 364
<b>Desordenes gastrointestinales</b> Diarrea	2%	2%	1%	<1%
<b>Sistema nervioso</b> Mareo	<1%	<1%	1%	6%
<b>Trastornos psiquiátricos</b> Sueños anormales	0%	0%	<1%	2%
<b>Trastornos de la piel</b>	<1%	<1%	<1%	5%

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Erupción cutánea				
NRTI = nucleósido inhibidor de la transcriptasa reversa.				
Nota: NRTI = FTC/TDF o ABC/3TC.				

### Anormalidades de Laboratorio

En la Tabla 3 se presentan los porcentajes de sujetos con anomalías de Laboratorio de Grado 2 a 4 seleccionadas (que representan un Grado de empeoramiento desde el nivel basal) que fueron tratados con Pifeltro® o DRV+r en DRIVE-FORWARD, o la combinación DOR/3TC/TDF o EFV/FTC/TDF en DRIVE-AHEAD.

Tabla 3: Anomalías de Laboratorio Seleccionadas Grado 2 a 4 Reportadas en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD (Semana 96)

		DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
Término Preferido del Parámetro de laboratorio (Unidad)	Límite	Pifeltro® +2 NRTIs Una vez al día	DRV+r +2 NRTIs Una vez al día	Combinación DOR/3TC/TDF Una vez al día	EFV/FTC/TDF Una vez al día
		N = 383	N = 383	N = 364	N = 364
<b>Química Sanguínea</b>					
Bilirrubina total					
Grado 2	1.6 - <2.6 x ULN	2%	< 1%	3%	0%
Grado 3-4	≥2.6 x ULN	0%	0%	<1%	<1%

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Creatinina (mg/dL)					
Grado 2	>1.3 - 1.8 x ULN o aumento de >0.3 mg/dL por arriba del valor basal	4%	6%	3%	2%
Grado 3-4	>1.8 x ULN o aumento de $\geq 1.5$ x por arriba del valor basal	3%	4%	3%	1%
Aspartato aminotransferasa (IU/L)					
Grado 2	2.5 - <5.0 x ULN	5%	4%	3%	3%
Grado 3-4	$\geq 5.0$ x ULN	2%	2%	<1%	3%
Alanina aminotransferasa (IU/L)					
Grado 2	2.5 - <5.0 x ULN	4%	2%	4%	4%
Grado 3-4	$\geq 5.0$ x ULN	2%	2%	<1%	2%
Fosfatasa alcalina (UI/L)					

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Grado 2	2.5 - <5.0 x ULN	1%	<1%	2%	2%
Grado 3-4	≥5.0 x ULN	0%	0%	0%	<1%
Lipasa					
Grado 2	1.5 - <3.0 x ULN	7%	6%	6%	5%
Grado 3-4	≥3.0 x ULN	3%	4%	1%	2%
Creatina cinasa (					
Grado 2	6.0 - <10.0 x ULN	3%	3%	3%	3%
Grado 3-4	≥10.0 x ULN	5%	6%	4%	6%
ULN = límite superior del rango normal.					
Nota: NRTIs = FTC/TDF o ABC/3TC.					

### Cambio en los Lípidos desde el Nivel Basal

Para DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD, en la Tabla 4 se muestran los cambios desde el valor basal a la Semana 96 en el colesterol LDL, colesterol no HDL, colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL. Cambios de la línea base a la semana 96 son similares a los observados en la semana 48.

Para el colesterol LDL y no HDL, colesterol total y triglicéridos, las diferencias en el cambio promedio desde el nivel basal a la Semana 48 (Pifeltro® - DRV+r y la combinación DOR/3TC/TDF - EFV/FTC/TDF) favorecieron a los grupos de tratamiento de doravirina. Se preespecificaron las comparaciones entre LDL y no HDL y las diferencias fueron estadísticamente significativas, mostrando superioridad para doravirina para ambos parámetros.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 4: Cambio Promedio desde el Nivel Basal en Lípidos en Ayunas en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD (Semana 48)

Término Preferido del Parámetro de Laboratorio (Unidad)	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	Pifeltro® +2 NRTIs Una vez al día	DRV+r +2 NRTIs Una vez al día	La combinación DOR/3TC/TDF Una vez al día	EFV/FTC/TDF Una vez al día
	<b>N = 320</b>	<b>N = 311</b>	<b>N = 320</b>	<b>N = 307</b>
Colesterol LDL (mg/dL)*	-4.6	9.5	-2.1	8.3
Colesterol no HDL (mg/dL) *	-5.4	13.7	-4.1	12.7
Colesterol Total (mg/dL)	-1.4	18.0	-2.2	21.1
Triglicéridos (mg/dL)	-3.1	24.5	-12.0	21.6
Colesterol HDL (mg/dL)	4.0	4.3	1.8	8.4

Los sujetos con agentes reductores de lípidos desde el inicio se excluyeron de estos análisis (en DRIVE-FORWARD: Pifeltro® n = 12 y DRV+r n=14; en DRIVE-AHEAD: la combinación DOR/3TC/TDF n=15 y EFV/FTC/TDF n=10). Los sujetos que iniciaron un agente reductor de lípidos después del inicio que tuvieron su último valor en ayunas ya bajo tratamiento (antes de comenzar con el agente) se transfirieron a la siguiente fase (en DRIVE-FORWARD: Pifeltro® n=6 y DRV+r n=4; en DRIVE-AHEAD: la combinación DOR/3TC/TDF = 3 and EFV/ FTC/TDF n=8).

\* Los valores de P para la prueba de hipótesis previamente especificada para la diferencia de tratamiento fueron <0.0001 tanto en DRIVE-FORWARD como en DRIVE-AHEAD.

Nota: NRTIs = FTC/TDF o ABC/3TC.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

**Eventos adversos Neuropsiquiátricos**

Para DRIVE-AHEAD, el análisis de sujetos con eventos adversos neuropsiquiátricos en la Semana 48 se presenta en la Tabla 5. Una menor proporción estadísticamente significativamente de los sujetos tratados con la combinación DOR/3TC/TDF en comparación con sujetos tratados con EFV/FTC/TDF reportaron eventos adversos neuropsiquiátricos en la Semana 48 en las tres categorías predeterminadas de mareo, trastornos y alteraciones del sueño, y sentidos alterados. A la semana 96, la prevalencia de los eventos adversos neuropsiquiátricos fue del 26% (96/364) en Delstrigo y 59% en el grupo EFV/FTC/TDF.

Tabla 5: DRIVE-AHEAD - Análisis de Sujetos con Eventos Adversos Neuropsiquiátricos (Semana 48)

	<b>La combinación DOR/3TC/TDF Una vez al día</b>	<b>EFV/FTC/TDF Una vez al día</b>	<b>Diferencia de tratamientos (Combinación DOR/3TC/TDF -EFV/FTC/TDF) Estimación (CI del 95%)*</b>	<b>Valor de P de 2 Colas</b>
	<b>N = 364</b>	<b>N = 364</b>		
Sujetos con uno o más eventos adversos neuropsiquiátricos	24%	57%	-33.2 (-39.8, -26.4)	
Mareo	9%	37%	-28.3 (-34.0, -22.5)	<0.001
Trastornos y alteraciones del sueño	12%	26%	-13.5 (-19.1, -7.9)	<0.001
Alteración de los sentidos	4%	8%	-3.8 (-7.6, -0.3)	0.033
Depresión y suicidio/auto-lesión	4%	7%	-2.5 (-5.9, 0.8)	nps <sup>†</sup>

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Psicosis y trastornos psicóticos	<1%	1%	-0.8 (-2.5, 0.5)	nps <sup>†</sup>
*Los CI (Intervalos de confianza) del 95% se calcularon con el método de Miettinen y Nurminen.				
†No especificado previamente para las pruebas estadísticas.				

### Suspensión debida a eventos adversos

En un análisis conjunto que combinó información de dos estudios que no habían recibido tratamiento (P007 y DRIVE-AHEAD), se observó una proporción más baja estadísticamente significativamente de sujetos que suspendieron debido a un evento adverso en la Semana 48 para los grupos de tratamiento combinado de doravirina (100 mg) (2.8%) en comparación con los grupos de tratamiento combinado con EFV (6.1%) [diferencia de tratamiento -3.4%, valor de p 0.012].

### Ensayos clínicos en adultos virológicamente suprimidos

La seguridad de la combinación DOR/3TC/TDF, en adultos suprimidos virológicamente, se basó en los datos de la Semana 48 de 670 sujetos en el ensayo DRIVE-SHIFT (Protocolo 024), un ensayo aleatorio, internacional, multicéntrico, abierto en el que se cambiaron sujetos virológicamente suprimidos a partir de un régimen de referencia que consiste en dos INTI en combinación con un inhibidor de la proteasa (PI) potenciado con ritonavir o cobicistat, o elvitegravir potenciado con cobicistat, o un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (NNRTI) contra DELSTRIGO. En general, el perfil de seguridad en sujetos adultos con supresión virológica fue similar al de los sujetos sin antecedentes de tratamiento antirretroviral.

### Cambio en los lípidos desde la línea de base

En la Tabla 6 se muestran los cambios desde el inicio en la semana 24 en colesterol LDL, colesterol no HDL, colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL. Se demostró que un cambio inmediato a la combinación DOR/3TC/TDF en el día 1 del estudio es superior a la continuación de un régimen de PI reforzado con ritonavir, según lo evaluado por los cambios medios desde el inicio en el LDL-C en ayunas y el no-HDL-C en ayunas en la Semana de Estudio 24 en cada grupo de tratamiento. El beneficio clínico de estos hallazgos no ha sido demostrado.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 6: Cambio medio desde la línea de base en lípidos en ayunas en sujetos adultos con supresión virológica en DRIVE-SHIFT (Semana 24)

Parámetro de laboratorio Término preferido	Combinación DOR/3TC/TDF (Semana 0-24) Una vez al día N=244		PI+ritonavir (Semana 0-24) Una vez al día N=124		Diferencia estimada
	Línea base	Cambio	Línea base	Cambio	Diferencia (95% CI)
Colesterol-LDL (mg/dL)*	108.7	-16.3	110.5	-2.6	-14.5 (-18.9, -10.1)
Colesterol No-HDL (mg/dL)*	138.6	-24.8	138.8	-2.1	-22.8 (-27.9, -17.7)
Colesterol Total (mg/dL)†	188.5	-26.1	187.4	-0.2	-
Triglicéridos (mg/dL)†	153.1	-44.4	151.4	-0.4	-
Colesterol HDL (mg/dL)†	50.0	-1.3	48.5	1.9	-
<p>Los sujetos con agentes hipolipemiantes al inicio del estudio se excluyeron de estos análisis (Combinación DOR/3TC/TDF n = 26 y PI + ritonavir n = 13).</p> <p>Los sujetos que iniciaron un agente hipolipemiante después de la línea de base tuvieron su último valor de tratamiento en ayunas (antes de iniciar el agente) arrastrado (Combinación DOR/3TC/TDF n = 4 y PI + ritonavir n = 2).</p> <p>* El valor de p para la prueba de hipótesis preespecificada para la diferencia de tratamiento fue &lt;0,0001.</p> <p>† No especificado previamente para la prueba de hipótesis.</p>					

## Interacciones:

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Interacciones Farmacológicas Establecidas y Otras Potencialmente Significativas

La doravirina se metaboliza principalmente por el CYP3A, y los fármacos que inducen o inhiben al CYP3A pueden afectar la depuración de doravirina. La coadministración de Pifeltro® y fármacos que inducen al CYP3A pueden resultar en la disminución de las concentraciones plasmáticas de doravirina y reducir el efecto terapéutico de doravirina. La coadministración de Pifeltro® y fármacos que son inhibidores de CYP3A pueden resultar en el aumento de las concentraciones plasmáticas de doravirina.

No es probable que doravirina en una dosis de 100 mg una vez al día tenga un efecto clínicamente relevante sobre las concentraciones plasmáticas de fármacos metabolizados por enzimas CYP.

La Tabla 1 muestra las interacciones farmacológicas establecidas y otras interacciones potencialmente significativas con Pifeltro®, pero no es exhaustiva.

Tabla 1: Interacciones Establecidas y Otras Interacciones Farmacológicas Potencialmente Significativas: Se pueden Recomendar Alteraciones en la Dosis o en el Régimen con Base en los Estudios de Interacción Farmacológica o Interacción Prevista

<b>Clase de fármaco concomitante:</b>	<b>Efecto en la concentración</b>	<b>Comentario Clínico</b>
<b>Nombre del fármaco</b>		
<b>Agentes antivirales para VIH</b>		
efavirenz* etravirina nevirapina	↓ doravirina	El uso concomitante de Pifeltro® con efavirenz, etravirina y nevirapina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de doravirina (inducción de CYP3A).
ritonavir†- PIs potenciados (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, saquinavir,	↑ doravirina  ↔ PIs potenciados	El uso concomitante de Pifeltro® con PIs potenciados por ritonavir o elvitegravir potenciado por ritonavir puede causar un aumento en las

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tipranavir)  elvitegravir potenciado por ritonavir	  ↔ elvitegravir	concentraciones plasmáticas de doravirina (inhibición de las enzimas CYP3A).  No se requiere ningún ajuste de la dosis cuando Pifeltro® se coadministra con PIs potenciados por ritonavir o con elvitegravir potenciado por ritonavir.
PIs potenciados por cobicistat (darunavir, atazanavir)  elvitegravir potenciado por cobicistat	↑ doravirina  ↔ PIs potenciados  ↔ elvitegravir	El uso concomitante de Pifeltro® con PIs potenciados por cobicistat o elvitegravir potenciado por cobicistat puede causar un aumento en las concentraciones plasmáticas de doravirina (inhibición de las enzimas CYP3A).  No se requiere ningún ajuste de la dosis cuando Pifeltro® se coadministra con PIs potenciados por cobicistat o con elvitegravir potenciado con cobicistat.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<p>PIs no potenciados (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir)</p>	<p>↑ doravirina  ↔ PIs no potenciados</p>	<p>El uso concomitante de Pifeltro® con PIs no potenciados puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de doravirina (inhibición de las enzimas CYP3A).</p> <p>No se requiere ningún ajuste de dosis cuando Pifeltro® se coadministra con PIs no potenciados.</p>
<p><b>Antimicrobacterianos</b></p>		
<p>rifabutina*</p>	<p>↓ doravirina  ↔ rifabutina</p>	<p>El uso concomitante de Pifeltro® con rifabutina puede causar una disminución en las concentraciones plasmáticas de doravirina (inducción de enzimas CYP3A).</p> <p>Si Pifeltro® se coadministra con rifabutina, se debe tomar una tableta de Pifeltro® dos veces al día (aproximadamente con 12 horas de diferencia) [ver <i>Dosis y Administración</i> (2.7)].</p>
<p><b>Agentes Antifúngicos Azólicos</b></p>		

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<p>fluconazol itraconazol ketoconazol* posaconazol voriconazol</p>	<p>↑ doravirina</p> <p>↔ agentes antifúngicos azólicos</p>	<p>El uso concomitante de Pifeltro® con agentes antifúngicos azólicos puede causar un aumento en las concentraciones plasmáticas de Pifeltro® (inhibición de las enzimas CYP3A).</p> <p>No se requiere ningún ajuste de la dosis de doravirina cuando Pifeltro® se coadministra con agentes antifúngicos azólicos.</p>
<p>↑ = aumento, ↓ = disminución, ↔ = sin cambio *La interacción entre Pifeltro® y el fármaco se evaluó en un estudio clínico. †La interacción se evaluó solo con ritonavir. Todas las demás interacciones farmacológicas mostradas se anticipan en función de las vías metabólicas y de eliminación conocidas. PIs = Inhibidores de proteasa</p>		

### Fármacos sin Interacciones Observadas o Previstas con Pifeltro®

Las interacciones farmacológicas con Pifeltro® y los siguientes fármacos se evaluaron en estudios clínicos y no se necesita un ajuste de la dosis para ninguno de los fármacos: hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio/antiácido que contiene dimeticona, pantoprazol, atorvastatina, un anticonceptivo oral que contiene etinilestradiol y levonorgestrel, metformina, metadona, midazolam, sofosbuvir/ledipasvir, elbasvir/grazoprevir, dolutegravir, lamivudina o tenofovir DF.

No se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante cuando Pifeltro se coadministre con abacavir, emtricitabina, enfuvirtida, raltegravir, maraviroc, tenofovir alafenamida, buprenorfina, naloxona, daclatasvir, simeprevir, diltiazem, verapamilo, rosuvastatina, simvastatina, canagliflozina, liraglutida, sitagliptina, lisinopril u omeprazol.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## General

Pifeltro® es una tableta que contiene 100 mg de doravirina.

## Pacientes Adultos

El régimen de dosificación recomendado de Pifeltro® en adultos es una tableta de 100 mg tomada por vía oral una vez al día con o sin alimentos.

## Dosis Omitida

Si el paciente pierde una dosis de Pifeltro®, el paciente debe tomar Pifeltro® tan pronto como sea posible, a menos que sea casi la hora de la siguiente dosis. El paciente no debe tomar 2 dosis a la vez, en su lugar, deberá tomar la siguiente dosis a la hora programada.

## Pacientes Pediátricos

No se han establecido la seguridad y eficacia de Pifeltro® en pacientes menores de 18 años de edad.

## Pacientes de Edad Avanzada

Existe información limitada disponible sobre el uso de doravirina en pacientes de 65 años y mayores. No hay evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente a la de los pacientes adultos más jóvenes. No es necesario ajustar la dosis de Pifeltro® en pacientes de edad avanzada.

## Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis de la Pifeltro® en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. No se ha estudiado adecuadamente a Pifeltro® en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal y no se ha estudiado en pacientes con diálisis

## Insuficiencia Hepática

No se requiere ajustar la dosis de Pifeltro® en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) o moderada (Child-Pugh Clase B). No se ha estudiado a Pifeltro® en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C)

## Coadministración con Rifabutina

Si Pifeltro® se coadministra con rifabutina, se debe tomar una tableta de Pifeltro® dos veces al día (aproximadamente con 12 horas de diferencia).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019004132 emitido mediante Acta No. 02 de 2019, numeral 3.1.1.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181252420
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181252420

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia con la siguiente información:

**Composición:**

**Cada tableta contiene 100 mg de Doravirina**

**Forma farmacéutica: Tableta**

**Indicaciones:**

**Pifeltro® está indicado, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, para el tratamiento de adultos infectados con VIH-1 sin evidencia pasada o presente de resistencia viral a doravirina.**

**Contraindicaciones:**

**Pifeltro® no debe coadministrarse con fármacos que sean inductores enzimáticos potentes del citocromo P450 (CYP) 3A ya que pueden producirse disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de doravirina, lo que puede disminuir la eficacia de Pifeltro®. Estos fármacos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:**

- los anticonvulsivos carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína
- los antimicobacterianos rifampicina, rifapentina
- la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

**Precauciones y advertencias:**

**Interacciones Farmacológicas**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe tener precaución al recetar Pifeltro® con fármacos que puedan reducir la exposición de doravirina.

#### **Síndrome de Reconstitución Inmune**

Se ha reportado síndrome de reconstitución inmune en pacientes tratados con terapia de combinación antirretroviral. Durante la fase inicial de tratamiento de combinación antirretroviral, los pacientes cuyo sistema inmune responde pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indolentes o residuales (como infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP, por las siglas en inglés para *Pneumocystis jirovecii pneumonia*) o tuberculosis), que pudieran requerir evaluación y tratamiento adicionales.

También se ha reportado la ocurrencia de trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves, la polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) en el contexto de la reconstitución inmune; sin embargo, el momento de inicio es más variable y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

#### **Reacciones adversas:**

##### **Experiencia de Estudios Clínicos**

##### **Reacciones Adversas al Medicamento Surgidas Durante el Tratamiento**

La evaluación de seguridad de Pifeltro® en pacientes infectados con VIH-1 que no habían recibido tratamiento con antirretrovirales (vírgenes a tratamiento), se basa en el análisis de información durante 96 semanas, de dos estudios de Fase 3, aleatorizados, internacionales, multi-céntricos, doble ciego, controlados con activo (DRIVE-FORWARD (Protocolo 18) y DRIVE-AHEAD (Protocolo 021)), y son apoyados con la información de un estudio de Fase 2b, aleatorizado, internacional, multi-céntrico, doble ciego, controlado con activo (Protocolo 7 (P007)).

En DRIVE-FORWARD, 766 sujetos adultos recibieron 100 mg de Pifeltro® (n=383) o 800 mg de darunavir + 100 mg de ritonavir (DRV+r) (n=383) una vez al día, cada uno en combinación con emtricitabina/tenofovir DF (FTC/TDF) o abacavir/lamivudina (ABC/3TC). En la Semana 96, el 1% en el grupo de Pifeltro® y el 2% en el grupo DRV+r presentaron eventos adversos que llevaron a la suspensión del medicamento de estudio.

En DRIVE-AHEAD, 728 sujetos adultos recibieron la combinación doravirina/lamivudina/ tenofovir DF (DOR/3TC/TDF) (n=364) o efavirenz/emtricitabina/tenofovir DF (EFV/FTC/TDF) una vez al día (n=364). En la Semana 96, 2% en el grupo de la combinación DOR/3TC/TDF y 6.6% en el grupo EFV/FTC/TDF presentaron eventos adversos que llevaron a la suspensión del medicamento de estudio.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la Tabla 2 se presentan las reacciones adversas al medicamento surgidas durante el tratamiento de intensidad moderada a grave reportadas en más o igual a 2% de los sujetos en cualquier grupo de tratamiento en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD.

Tabla 2: Reacciones Adversas al Medicamento Surgidas durante el Tratamiento de Intensidad Moderada a Grave Reportadas en  $\geq 2\%$  de los Sujetos en Cualquier Grupo de Tratamiento en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD (Semana 96)

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	Pifeltro® +2 NRTIs Una vez al día	DRV+r +2 NRTIs Una vez al día	Combinación DOR/3TC/TDF Una vez al día	EFV/FTC/TDF Una vez al día
	N = 383	N = 383	N = 364	N = 364
Desordenes gastrointestinales Diarrea	2%	2%	1%	<1%
Sistema nervioso Mareo	<1%	<1%	1%	6%
Trastornos psiquiátricos Sueños anormales	0%	0%	<1%	2%
Trastornos de la piel Erupción cutánea	<1%	<1%	<1%	5%
NRTI = nucleósido inhibidor de la transcriptasa reversa.				
Nota: NRTI = FTC/TDF o ABC/3TC.				

### Anormalidades de Laboratorio

En la Tabla 3 se presentan los porcentajes de sujetos con anomalías de Laboratorio de Grado 2 a 4 seleccionadas (que representan un Grado de empeoramiento desde el nivel basal) que fueron tratados con Pifeltro® o DRV+r en DRIVE-FORWARD, o la combinación DOR/3TC/TDF o EFV/FTC/TDF en DRIVE-AHEAD.

Tabla 3: Anomalías de Laboratorio Seleccionadas Grado 2 a 4 Reportadas en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD (Semana 96)

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
Término Preferido del Parámetro de laboratorio (Unidad)	Límite	Pifeltro® +2 NRTIs Una vez al día	DRV+r +2 NRTIs Una vez al día	Combinación DOR/3TC/TDF Una vez al día	EFV/FTC/TDF Una vez al día
		N = 383	N = 383	N = 364	N = 364
<b>Química Sanguínea</b>					
<b>Bilirrubina total</b>					
Grado 2	1.6 - <2.6 x ULN	2%	< 1%	3%	0%
Grado 3-4	≥2.6 x ULN	0%	0%	<1%	<1%
<b>Creatinina (mg/dL)</b>					
Grado 2	>1.3 - 1.8 x ULN o aumento de >0.3 mg/dL por arriba del valor basal	4%	6%	3%	2%
Grado 3-4	>1.8 x ULN o aumento de ≥1.5 x por arriba del valor basal	3%	4%	3%	1%
<b>Aspartato aminotransferasa (IU/L)</b>					
Grado 2	2.5 - <5.0 x ULN	5%	4%	3%	3%
Grado 3-4	≥5.0 x ULN	2%	2%	<1%	3%

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
Término Preferido del Parámetro de laboratorio (Unidad)	Límite	Pifeltro® +2 NRTIs Una vez al día	DRV+r +2 NRTIs Una vez al día	Combinación DOR/3TC/TDF Una vez al día	EFV/FTC/TDF Una vez al día
<b>Alanina aminotransferasa (IU/L)</b>					
Grado 2	2.5 - <5.0 x ULN	4%	2%	4%	4%
Grado 3-4	≥5.0 x ULN	2%	2%	<1%	2%
<b>Fosfatasa alcalina (UI/L)</b>					
Grado 2	2.5 - <5.0 x ULN	1%	<1%	2%	2%
Grado 3-4	≥5.0 x ULN	0%	0%	0%	<1%
<b>Lipasa</b>					
Grado 2	1.5 - <3.0 x ULN	7%	6%	6%	5%
Grado 3-4	≥3.0 x ULN	3%	4%	1%	2%
<b>Creatina cinasa (IU/l)</b>					
Grado 2	6.0 - <10.0 x ULN	3%	3%	3%	3%
Grado 3-4	≥10.0 x ULN	5%	6%	4%	6%
<p>ULN = límite superior del rango normal.</p> <p>Nota: NRTIs = FTC/TDF o ABC/3TC.</p>					

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

**Cambio en los Lípidos desde el Nivel Basal**

Para DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD, en la Tabla 4 se muestran los cambios desde el valor basal a la Semana 96 en el colesterol LDL, colesterol no HDL, colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL. Cambios de la línea base a la semana 96 son similares a los observados en la semana 48.

Para el colesterol LDL y no HDL, colesterol total y triglicéridos, las diferencias en el cambio promedio desde el nivel basal a la Semana 48 (Pifeltro® - DRV+r y la combinación DOR/3TC/TDF - EFV/FTC/TDF) favorecieron a los grupos de tratamiento de doravirina. Se preespecificaron las comparaciones entre LDL y no HDL y las diferencias fueron estadísticamente significativas, mostrando superioridad para doravirina para ambos parámetros.

**Tabla 4: Cambio Promedio desde el Nivel Basal en Lípidos en Ayunas en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD (Semana 48)**

Término Preferido del Parámetro de Laboratorio (Unidad)	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	Pifeltro® +2 NRTIs Una vez al día	DRV+r +2 NRTIs Una vez al día	La combinación DOR/3TC/TDF Una vez al día	EFV/FTC/TDF Una vez al día
	N = 320	N = 311	N = 320	N = 307
Colesterol LDL (mg/dL)*	-4.6	9.5	-2.1	8.3
Colesterol no HDL (mg/dL) *	-5.4	13.7	-4.1	12.7
Colesterol Total (mg/dL)	-1.4	18.0	-2.2	21.1
Triglicéridos (mg/dL)	-3.1	24.5	-12.0	21.6
Colesterol HDL (mg/dL)	4.0	4.3	1.8	8.4

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los sujetos con agentes reductores de lípidos desde el inicio se excluyeron de estos análisis (en DRIVE-FORWARD: Pifeltro® n = 12 y DRV+r n=14; en DRIVE-AHEAD: la combinación DOR/3TC/TDF n=15 y EFV/FTC/TDF n=10). Los sujetos que iniciaron un agente reductor de lípidos después del inicio que tuvieron su último valor en ayunas ya bajo tratamiento (antes de comenzar con el agente) se transfirieron a la siguiente fase (en DRIVE-FORWARD: Pifeltro® n=6 y DRV+r n=4; en DRIVE-AHEAD: la combinación DOR/3TC/TDF = 3 and EFV/ FTC/TDF n=8).  
 \* Los valores de P para la prueba de hipótesis previamente especificada para la diferencia de tratamiento fueron <0.0001 tanto en DRIVE-FORWARD como en DRIVE-AHEAD.

Nota: NRTIs = FTC/TDF o ABC/3TC.

### Eventos adversos Neuropsiquiátricos

Para DRIVE-AHEAD, el análisis de sujetos con eventos adversos neuropsiquiátricos en la Semana 48 se presenta en la Tabla 5. Una menor proporción estadísticamente significativamente de los sujetos tratados con la combinación DOR/3TC/TDF en comparación con sujetos tratados con EFV/FTC/TDF reportaron eventos adversos neuropsiquiátricos en la Semana 48 en las tres categorías predeterminadas de mareo, trastornos y alteraciones del sueño, y sentidos alterados. A la semana 96, la prevalencia de los eventos adversos neuropsiquiátricos fue del 26% (96/364) en Delstrigo y 59% en el grupo EFV/FTC/TDF.

Tabla 5: DRIVE-AHEAD - Análisis de Sujetos con Eventos Adversos Neuropsiquiátricos (Semana 48)

	La combinación DOR/3TC/TDF Una vez al día	EFV/FTC/TDF Una vez al día	Diferencia de tratamientos (Combinación DOR/3TC/TDF -EFV/FTC/TDF) Estimación (CI del 95%)*	Valor de P de 2 Colas
	N = 364	N = 364		
Sujetos con uno o más eventos adversos	24%	57%	-33.2 (-39.8, -26.4)	

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<b>neuropsiquiátricos</b>				
<b>Mareo</b>	<b>9%</b>	<b>37%</b>	<b>-28.3 (-34.0, -22.5)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Trastornos y alteraciones del sueño</b>	<b>12%</b>	<b>26%</b>	<b>-13.5 (-19.1, -7.9)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Alteración de los sentidos</b>	<b>4%</b>	<b>8%</b>	<b>-3.8 (-7.6, -0.3)</b>	<b>0.033</b>
<b>Depresión y suicidio/auto-lesión</b>	<b>4%</b>	<b>7%</b>	<b>-2.5 (-5.9, 0.8)</b>	<b>nps<sup>†</sup></b>
<b>Psicosis y trastornos psicóticos</b>	<b>&lt;1%</b>	<b>1%</b>	<b>-0.8 (-2.5, 0.5)</b>	<b>nps<sup>†</sup></b>
<b>*Los CI (Intervalos de confianza) del 95% se calcularon con el método de Miettinen y Nurminen.</b>				
<b>†No especificado previamente para las pruebas estadísticas.</b>				

### Suspensión debida a eventos adversos

En un análisis conjunto que combinó información de dos estudios que no habían recibido tratamiento (P007 y DRIVE-AHEAD), se observó una proporción más baja estadísticamente significativamente de sujetos que suspendieron debido a un evento adverso en la Semana 48 para los grupos de tratamiento combinado de doravirina (100 mg) (2.8%) en comparación con los grupos de tratamiento combinado con EFV (6.1%) [diferencia de tratamiento -3.4%, valor de p 0.012].

### Ensayos clínicos en adultos virológicamente suprimidos

La seguridad de la combinación DOR/3TC/TDF, en adultos suprimidos virológicamente, se basó en los datos de la Semana 48 de 670 sujetos en el ensayo DRIVE-SHIFT (Protocolo 024), un ensayo aleatorio, internacional, multicéntrico, abierto

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en el que se cambiaron sujetos virológicamente suprimidos a partir de un régimen de referencia que consiste en dos INTI en combinación con un inhibidor de la proteasa (PI) potenciado con ritonavir o cobicistat, o elvitegravir potenciado con cobicistat, o un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (NNRTI) contra DELSTRIGO. En general, el perfil de seguridad en sujetos adultos con supresión virológica fue similar al de los sujetos sin antecedentes de tratamiento antirretroviral.

### Cambio en los lípidos desde la línea de base

En la Tabla 6 se muestran los cambios desde el inicio en la semana 24 en colesterol LDL, colesterol no HDL, colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL. Se demostró que un cambio inmediato a la combinación DOR/3TC/TDF en el día 1 del estudio es superior a la continuación de un régimen de PI reforzado con ritonavir, según lo evaluado por los cambios medios desde el inicio en el LDL-C en ayunas y el no-HDL-C en ayunas en la Semana de Estudio 24 en cada grupo de tratamiento. El beneficio clínico de estos hallazgos no ha sido demostrado.

Tabla 6: Cambio medio desde la línea de base en lípidos en ayunas en sujetos adultos con supresión virológica en DRIVE-SHIFT (Semana 24)

Parámetro de laboratorio Término preferido	Combinación DOR/3TC/TDF (Semana 0-24) Una vez al día N=244		PI+ritonavir (Semana 0-24) Una vez al día N=124		Diferencia estimada
	Línea base	Cambio	Línea base	Cambio	Diferencia (95% CI)
Colesterol-LDL (mg/dL)*	108.7	-16.3	110.5	-2.6	-14.5 (-18.9, -10.1)
Colesterol No-HDL (mg/dL)*	138.6	-24.8	138.8	-2.1	-22.8 (-27.9, -17.7)
Colesterol Total (mg/dL)†	188.5	-26.1	187.4	-0.2	-
Triglicéridos (mg/dL)†	153.1	-44.4	151.4	-0.4	-

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Parámetro de laboratorio Término preferido	Combinación DOR/3TC/TDF (Semana 0-24) Una vez al día N=244		PI+ritonavir (Semana 0-24) Una vez al día N=124		Diferencia estimada
	Línea base	Cambio	Línea base	Cambio	Diferencia (95% CI)
Colesterol HDL (mg/dL) <sup>†</sup>	50.0	-1.3	48.5	1.9	-

Los sujetos con agentes hipolipemiantes al inicio del estudio se excluyeron de estos análisis (Combinación DOR/3TC/TDF n = 26 y PI + ritonavir n = 13).

Los sujetos que iniciaron un agente hipolipemiante después de la línea de base tuvieron su último valor de tratamiento en ayunas (antes de iniciar el agente) arrastrado (Combinación DOR/3TC/TDF n = 4 y PI + ritonavir n = 2).

\* El valor de p para la prueba de hipótesis preespecificada para la diferencia de tratamiento fue <0,0001.

† No especificado previamente para la prueba de hipótesis.

**Interacciones:**

**Interacciones Farmacológicas Establecidas y Otras Potencialmente Significativas**

La doravirina se metaboliza principalmente por el CYP3A, y los fármacos que inducen o inhiben al CYP3A pueden afectar la depuración de doravirina. La coadministración de Pifeltro® y fármacos que inducen al CYP3A pueden resultar en la disminución de las concentraciones plasmáticas de doravirina y reducir el efecto terapéutico de doravirina. La coadministración de Pifeltro® y fármacos que son inhibidores de CYP3A pueden resultar en el aumento de las concentraciones plasmáticas de doravirina.

No es probable que doravirina en una dosis de 100 mg una vez al día tenga un efecto clínicamente relevante sobre las concentraciones plasmáticas de fármacos metabolizados por enzimas CYP.

La Tabla 1 muestra las interacciones farmacológicas establecidas y otras interacciones potencialmente significativas con Pifeltro®, pero no es exhaustiva.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Tabla 1: Interacciones Establecidas y Otras Interacciones Farmacológicas Potencialmente Significativas: Se pueden Recomendar Alteraciones en la Dosis o en el Régimen con Base en los Estudios de Interacción Farmacológica o Interacción Prevista**

Clase de fármaco concomitante:  Nombre del fármaco	Efecto en la concentración	Comentario Clínico
<b>Agentes antivirales para VIH</b>		
efavirenz* etravirina nevirapina	↓ doravirina	El uso concomitante de Pifeltro® con efavirenz, etravirina y nevirapina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de doravirina (inducción de CYP3A).
ritonavir†- PIs potenciados (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir)  elvitegravir potenciado por ritonavir	↑ doravirina  ↔ PIs potenciados    ↔ elvitegravir	El uso concomitante de Pifeltro® con PIs potenciados por ritonavir o elvitegravir potenciado por ritonavir puede causar un aumento en las concentraciones plasmáticas de doravirina (inhibición de las enzimas CYP3A).  No se requiere ningún ajuste de la dosis cuando Pifeltro® se coadministra con PIs potenciados por ritonavir o con elvitegravir potenciado por ritonavir.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto en la concentración	Comentario Clínico
<p><b>PIs potenciados por cobicistat (darunavir, atazanavir)</b></p> <p><b>elvitegravir potenciado por cobicistat</b></p>	<p>↑ <b>doravirina</b></p> <p>↔ <b>PIs potenciados</b></p> <p>↔ <b>elvitegravir</b></p>	<p><b>El uso concomitante de Pifeltro® con PIs potenciados por cobicistat o elvitegravir potenciado por cobicistat puede causar un aumento en las concentraciones plasmáticas de doravirina (inhibición de las enzimas CYP3A).</b></p> <p><b>No se requiere ningún ajuste de la dosis cuando Pifeltro® se coadministra con PIs potenciados por cobicistat o con elvitegravir potenciado con cobicistat.</b></p>
<p><b>PIs no potenciados (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir)</b></p>	<p>↑ <b>doravirina</b></p> <p>↔ <b>PIs no potenciados</b></p>	<p><b>El uso concomitante de Pifeltro® con PIs no potenciados puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de doravirina (inhibición de las enzimas CYP3A).</b></p> <p><b>No se requiere ningún ajuste de dosis cuando Pifeltro® se coadministra con PIs no potenciados.</b></p>
<b>Antimicrobacterianos</b>		

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto en la concentración	Comentario Clínico
rifabutina*	↓ doravirina  ↔ rifabutina	El uso concomitante de Pifeltro® con rifabutina puede causar una disminución en las concentraciones plasmáticas de doravirina (inducción de enzimas CYP3A).  Si Pifeltro® se coadministra con rifabutina, se debe tomar una tableta de Pifeltro® dos veces al día (aproximadamente con 12 horas de diferencia) [ver <i>Dosis y Administración (2.7)</i> ].
<b>Agentes Antifúngicos Azólicos</b>		
fluconazol itraconazol ketoconazol* posaconazol voriconazol	↑ doravirina  ↔ agentes antifúngicos azólicos	El uso concomitante de Pifeltro® con agentes antifúngicos azólicos puede causar un aumento en las concentraciones plasmáticas de Pifeltro® (inhibición de las enzimas CYP3A).  No se requiere ningún ajuste de la dosis de doravirina cuando Pifeltro® se coadministra con agentes antifúngicos

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto en la concentración	Comentario Clínico
		azólicos.
<p>↑ = aumento, ↓ = disminución, ↔ = sin cambio                      *La interacción entre Pifeltro® y el fármaco se evaluó en un estudio clínico.                      †La interacción se evaluó solo con ritonavir.                      Todas las demás interacciones farmacológicas mostradas se anticipan en función de las vías metabólicas y de eliminación conocidas.                      PIs = Inhibidores de proteasa</p>		

**Fármacos sin Interacciones Observadas o Previstas con Pifeltro®**

Las interacciones farmacológicas con Pifeltro® y los siguientes fármacos se evaluaron en estudios clínicos y no se necesita un ajuste de la dosis para ninguno de los fármacos: hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio/antiácido que contiene dimeticona, pantoprazol, atorvastatina, un anticonceptivo oral que contiene etinilestradiol y levonorgestrel, metformina, metadona, midazolam, sofosbuvir/ledipasvir, elbasvir/grazoprevir, dolutegravir, lamivudina o tenofovir DF.

No se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante cuando Pifeltro se coadministre con abacavir, emtricitabina, enfuvirtida, raltegravir, maraviroc, tenofovir alafenamida, buprenorfina, naloxona, daclatasvir, simeprevir, diltiazem, verapamilo, rosuvastatina, simvastatina, canagliflozina, liraglutida, sitagliptina, lisinopril u omeprazol.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Vía de administración: Oral**

**Dosificación y Grupo etario:  
General**

**Pifeltro® es una tableta que contiene 100 mg de doravirina.**

**Pacientes Adultos**

**El régimen de dosificación recomendado de Pifeltro® en adultos es una tableta de 100 mg tomada por vía oral una vez al día con o sin alimentos.**

**Dosis Omitida**

**Si el paciente pierde una dosis de Pifeltro®, el paciente debe tomar Pifeltro® tan pronto como sea posible, a menos que sea casi la hora de la siguiente dosis. El paciente no debe tomar 2 dosis a la vez, en su lugar, deberá tomar la siguiente dosis a la hora programada.**

**Pacientes Pediátricos**

**No se han establecido la seguridad y eficacia de Pifeltro® en pacientes menores de 18 años de edad.**

**Pacientes de Edad Avanzada**

**Existe información limitada disponible sobre el uso de doravirina en pacientes de 65 años y mayores. No hay evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente a la de los pacientes adultos más jóvenes. No es necesario ajustar la dosis de Pifeltro® en pacientes de edad avanzada.**

**Insuficiencia Renal**

**No es necesario ajustar la dosis de la Pifeltro® en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. No se ha estudiado adecuadamente a Pifeltro® en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal y no se ha estudiado en pacientes con diálisis**

**Insuficiencia Hepática**

**No se requiere ajustar la dosis de Pifeltro® en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) o moderada (Child-Pugh Clase B). No se ha estudiado a Pifeltro® en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C)**

**Coadministración con Rifabutina**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si Pifeltro® se coadministra con rifabutin, se debe tomar una tableta de Pifeltro® dos veces al día (aproximadamente con 12 horas de diferencia).

**Condición de venta:** Venta con fórmula médica

**Norma farmacológica:** 4.1.3.0.N10

**Doravirina Tableta 100 mg**

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el Inserto allegado mediante radicado No. 20181252420 y la Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181252420

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 3.0 del producto Pifeltro.

La Sala ratifica el concepto en cuanto a la no recomendación de declaración de nueva entidad química al producto de la referencia por cuanto es similar a etravirina y rilpivirina, por tanto queda excluido de la protección con base en el literal b del Artículo 4 del Decreto 2085 de 2002.

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

### 3.1.1.4 REXULTI® (BREXPIRAZOL)

Expediente : 20149125  
Radicado : 20181158960 / 20191003507 / 20191095176  
Fecha : 21/05/2019  
Interesado : Lundbeck Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene Brexipirazol 0.25 mg  
Cada tableta contiene Brexipirazol 0.5 mg  
Cada tableta contiene Brexipirazol 1 mg  
Cada tableta contiene Brexipirazol 2 mg  
Cada tableta contiene Brexipirazol 3 mg  
Cada tableta contiene Brexipirazol 4 mg

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones:

Brexpiprazol está indicado en pacientes adultos para:

- Administrar como tratamiento adyuvante a los antidepresivos para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM)
- Tratamiento de la esquizofrenia

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

**Aumento de la Mortalidad en Pacientes de Edad Avanzada con Psicosis Relacionada a la Demencia**

Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia tratados con medicamentos antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte en comparación con aquellos tratados con placebo. Los análisis de 17 estudios controlados con placebo (duración modal de 10 semanas), principalmente en pacientes que toman medicamentos antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte en los pacientes tratados con el medicamento de entre 1.6 y 1.7 veces el riesgo de muerte en los pacientes tratados con placebo. En el transcurso de un estudio controlado típico de 10 semanas, la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con el medicamento era aproximadamente 4.5%, en comparación con una tasa de alrededor del 2.6% en el grupo placebo. Brexpiprazol no está aprobado para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia.

**Reacciones Adversas Cerebrovasculares**

En los estudios controlados con placebo con algunos medicamentos antipsicóticos en pacientes de edad avanzada con demencia, hubo una mayor incidencia de reacciones adversas cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios), que incluyeron muertes, en comparación con los sujetos tratados con placebo.

**Riesgo de Suicidio**

La posibilidad de un intento de suicidio es inherente en las enfermedades psicóticas, y el trastorno depresivo mayor (TDM). La terapia con medicamentos debe ir acompañada de una estrecha supervisión y el tratamiento clínico adecuado de los pacientes de alto riesgo.

**Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)**

Un complejo de síntomas potencialmente mortales a veces referido como síndrome neuroléptico maligno (SNM) ha sido reportado en asociación con la administración de los medicamentos antipsicóticos incluido el Brexpiprazol. Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



autonómica (pulso o presión arterial irregular, taquicardia, diaforesis y trastornos del ritmo cardiaco). Otros signos pueden ser la elevación de los niveles de creatina fosfocinasa, mioglobulinuria (rabdomiolisis), e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM, o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, deben interrumpirse todos los medicamentos antipsicóticos incluido el Brexpiprazol. Si un paciente requiere tratamiento con medicamentos antipsicóticos después de la recuperación del SNM, la reintroducción potencial de la terapia de medicamentos debe ser considerada cuidadosamente.

#### Discinesia Tardía

En pacientes tratados con medicamentos antipsicóticos puede desarrollarse un síndrome de movimientos involuntarios, potencialmente irreversibles y discinéticos. Aunque la prevalencia del síndrome parece ser mayor entre los sujetos de edad avanzada, especialmente las mujeres, es imposible confiar en las estimaciones de prevalencia para predecir, al inicio del tratamiento antipsicótico, que los pacientes son propensos a desarrollar el síndrome. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente en tratamiento con Brexpiprazol, se debe considerar reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. Estos síntomas pueden empeorar temporalmente o incluso pueden manifestarse después de la interrupción del tratamiento.

#### Parámetros Metabólicos

##### Hiperglucemia y Diabetes Mellitus

La hiperglucemia, en algunos casos extrema y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, ha sido reportada en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. Los pacientes tratados con agentes antipsicóticos deben ser observados para detectar signos y síntomas de hiperglucemia (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad) y los pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo para la diabetes mellitus (por ejemplo, obesidad, antecedentes familiares de diabetes) deben ser monitoreados regularmente para detectar el empeoramiento del control de la glucosa.

##### Aumento de Peso y Dislipidemia

Los medicamentos antipsicóticos se han asociado con cambios en el metabolismo, incluido el aumento de peso y la dislipidemia. Se recomienda el control clínico de peso.

##### Aumento de peso

###### TDM

El porcentaje de pacientes en los estudios de dosis fija a corto plazo que tuvieron un aumento potencialmente clínicamente relevante en el peso corporal (>7%) fue de 4.8 % y 2.2 % en los grupos de Rexulti® 2 mg y 3 mg/día, respectivamente, en comparación con 2.0 % en el grupo placebo.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El incremento medio de peso corporal en los estudios a corto plazo en la última visita fue de 1.6 kg en los grupos de Rexulti® 2 mg y 3 mg/día en comparación con 0.3 kg en el grupo placebo.

En los estudios de depresión de diseño abiertos a largo plazo, el cambio medio en el peso corporal desde el valor basal hasta la última visita fue de 2.7 kg.

#### Esquizofrenia

El porcentaje de pacientes en los estudios de dosis fija a corto plazo que tuvieron un aumento potencial clínicamente relevante en el peso corporal (>7%) fue de 10.5% y 10.2% en los grupos de Rexulti® 2 mg y 4 mg/día, respectivamente, en comparación con 4.1% en el grupo placebo.

El incremento medio de peso corporal en los estudios a corto plazo en la última visita fue 1.2 kg para los grupos de Rexulti® 2 y 4 mg/día en comparación con 0.2 kg en el grupo de placebo.

En los estudios de esquizofrenia en diseño abiertos a largo plazo, el cambio medio en el peso corporal desde el valor basal hasta la última visita fue de 1.1 kg.

#### Lípidos

##### TDM

En los estudios clínicos de 6 semanas, controlados con placebo, de dosis fijas en pacientes con TDM, los cambios en el colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL en ayunas fueron similares en los pacientes tratados con Rexulti® y placebo.

#### Esquizofrenia

En los estudios clínicos de 6 semanas, controlados con placebo, de dosis fijas en pacientes con esquizofrenia, los cambios en el colesterol total, LDL colesterol y HDL colesterol en ayunas, fueron similares en los pacientes tratados con Rexulti® y placebo.

#### Hipotensión Ortostática y Síncope

Las reacciones adversas relacionadas con la hipotensión ortostática pueden incluir mareos, vértigo y taquicardia. Generalmente, estos riesgos son mayores en el inicio del tratamiento y durante el aumento de la dosis. Los pacientes con mayor riesgo de estas reacciones adversas o con riesgo elevado de desarrollar complicaciones a causa de hipotensión incluyen a aquellos con deshidratación, hipovolemia, tratamiento con medicación antihipertensiva, antecedentes de enfermedad cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, isquemia o alteraciones de la conducción), antecedentes de enfermedad cerebrovascular, así como los pacientes que no han sido tratados con antipsicóticos. En tales pacientes, considerar el uso de una dosis inicial más baja y la titulación más lenta y monitorear los signos vitales ortostáticos.

#### Convulsiones

Al igual que con otros medicamentos antipsicóticos, Brexpiprazol debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o con condiciones que potencialmente puedan reducir el umbral de convulsión. Las condiciones que

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



disminuyen el umbral de convulsión pueden ser más frecuentes en pacientes de 65 años o más.

#### Regulación de la Temperatura Corporal

La interrupción de la capacidad del cuerpo para reducir la temperatura corporal central ha sido atribuida a los antipsicóticos. Se recomienda precaución cuando se prescribe Brexpiprazol a pacientes que presentarán las condiciones que pueden contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, por ejemplo, ejercicio intenso, exposición a calor extremo, que reciben medicación concomitante con actividad anticolinérgica, o pacientes sujetos a una deshidratación.

#### Disfagia

La alteración de la motilidad esofágica y la aspiración se han asociado con la administración de medicamentos antipsicóticos. La neumonía por aspiración es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en pacientes de edad avanzada, en particular aquellos con demencia de Alzheimer avanzada. Brexpiprazol y otros medicamentos antipsicóticos deben utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

#### Trastornos del Control de Impulsos/Comportamientos Compulsivos

Muy raramente se han notificado reportes posteriores a la comercialización de los trastornos del control de los impulsos, incluido el juego de apuestas en pacientes tratados con Brexpiprazol y otros antipsicóticos con actividad agonista parcial en los receptores de dopamina. Los pacientes con antecedentes de trastornos de control de los impulsos pueden estar en mayor riesgo y deben controlarse cuidadosamente. Debido a que los pacientes pueden no reconocer estas conductas como anormales, es importante que los prescriptores pregunten a los pacientes o sus cuidadores específicamente sobre el desarrollo de nuevos o aumento de trastornos del control de los impulsos u otras conductas compulsivas mientras reciben tratamiento con Brexpiprazol. Cabe señalar que los síntomas del control de los impulsos pueden estar asociados con el trastorno subyacente. Los comportamientos compulsivos pueden provocar daños al paciente y a otros si no se los reconoce.

#### Efectos Sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas

Al igual que con otros antipsicóticos que tienen el potencial de alterar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras, los pacientes deben tener cuidado al utilizar máquinas peligrosas, incluidos los vehículos de motor hasta estar seguros de que la terapia con Brexpiprazol no los afecta negativamente.

#### Poblaciones Especiales

##### Insuficiencia Hepática

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa (puntuación de Child-Pugh  $\geq 7$ ) generalmente tuvieron una mayor exposición a Brexpiprazol que los pacientes con función hepática normal; por lo tanto, se reduce la dosis máxima. En sujetos con diversos grados de insuficiencia hepática (Child-Pugh clases A, B y C), el AUC de Brexpiprazol oral (dosis única de 2 mg), en comparación con los sujetos sanos, aumentó en 24% en pacientes con insuficiencia hepática leve, aumentó en 60% en la insuficiencia hepática moderada y no cambió en insuficiencia hepática severa.

#### Insuficiencia Renal

Los pacientes con insuficiencia renal (CLcr  $< 60$  mL/minuto) tuvieron una mayor exposición a Brexpiprazol que los pacientes con función renal normal; por lo tanto, la dosis máxima es de 2 mg una vez al día para pacientes con TDM y de 3 mg una vez al día para pacientes con esquizofrenia. En sujetos con insuficiencia renal severa (CLcr  $< 30$  mL/min), el AUC de Brexpiprazol oral (dosis única de 2 mg) en comparación con sujetos sanos emparejados se incrementó en un 68%, mientras que su Cmax no se modificó.

#### Fertilidad, Embarazo y Lactancia

No se ha establecido el uso seguro de Brexpiprazol durante el embarazo o la lactancia; por lo tanto, la administración de Brexpiprazol en el embarazo, en madres que amamantan, o en mujeres en edad fértil, requiere que se evalúen los beneficios del tratamiento frente a los posibles riesgos para la madre y el niño.

Los recién nacidos expuestos a los medicamentos antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo, están en riesgo de presentar síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia después del parto. Se han reportado casos de agitación, hipertonia, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y trastornos de la alimentación en estos recién nacidos. Estas complicaciones han variado en severidad; mientras que en algunos casos los síntomas se han autolimitado, en otros casos los recién nacidos han requerido ingresar a la unidad de cuidados intensivos y una hospitalización prolongada.

Se desconoce el efecto de Brexpiprazol sobre el trabajo de parto y el parto mismo en los seres humanos. El parto en las ratas no se vio afectado por Brexpiprazol.

Brexpiprazol se excretó en la leche de ratas durante la lactancia. Se desconoce si Brexpiprazol o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Debido al potencial de reacciones adversas graves en lactantes, se debe decidir la interrupción de la lactancia o suspender el medicamento, teniendo en cuenta el riesgo que conlleva la interrupción del medicamento para la madre.

#### Uso Pediátrico

La seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años aún no ha sido evaluada sistemáticamente.

#### Uso Geriátrico

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los estudios clínicos de Brexpiprazol no incluyeron un número suficiente de sujetos mayores de 65 años para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. En general, la dosis para un paciente de edad avanzada debe administrarse con precaución, usualmente iniciando en el extremo inferior del rango de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes u otra terapia con medicamentos.

Con base en los resultados de un estudio de seguridad, tolerabilidad y farmacocinética (PK), el perfil de PK de la administración oral una vez al día de Brexpiprazol (hasta 3 mg/día durante 14 días), como terapia complementaria en el tratamiento de sujetos de edad avanzada (70 a 85 años de edad, N = 11) con TDM, fue comparable al de los sujetos adultos con TDM.

Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia, tratados con medicamentos antipsicóticos, tienen un mayor riesgo de muerte en comparación con aquellos tratados con placebo.

#### Otras Poblaciones Especiales

No se requiere ajuste de la dosis de Brexpiprazol en función del sexo, raza o estado de tabaquismo del paciente.

#### Reacciones adversas:

##### Datos de ensayos clínicos

La Tabla 2 muestra reacciones adversas con una incidencia  $\geq 2\%$  basada en el número total de sujetos que recibieron Brexpiprazol en estudios completos controlados con placebo de fase 2/3 (ya sea en monoterapia o como terapia complementaria coadministrada con un antidepresivo comercial o terapia estimulante) y se observó con más frecuencia que el placebo.

Ver Tabla 2 Reacciones adversas informadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con Brexpiprazol y que se produjeron con mayor incidencia que los pacientes tratados con placebo en los ensayos clínicos controlados con placebo.

Trastornos gastrointestinales: Estreñimiento, resequedad de boca, dispepsia

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: Fatiga

Infecciones e Infestaciones: Nasofaringitis

Investigaciones: Aumento de peso

Trastornos del metabolismo y la nutrición: Aumento del apetito

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Dolor de espalda

Trastornos del sistema nervioso: Acatisia, mareos, somnolencia, temblor

Trastornos psiquiátricos: Agitación, ansiedad, insomnio, inquietud

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas que se produjeron <2% pero consideradas médicamente relevantes, incluyen hipersensibilidad y trastorno extrapiramidal.

#### Reacciones Adversas Seleccionadas

##### Síntomas extrapiramidales

- TDM

En los estudios de 6 semanas, controlados con placebo, de dosis fija en TDM, en pacientes tratados con Brexpiprazol, la incidencia de los eventos relacionados con SEP, excluidos los eventos de acatisia, fue del 6% frente al 3% de los pacientes tratados con placebo. La incidencia de eventos de acatisia en los pacientes tratados con Brexpiprazol fue del 9% frente al 2% en los pacientes tratados con placebo.

- Esquizofrenia

En los estudios de 6 semanas, controlados con placebo, de dosis fija en la esquizofrenia en pacientes tratados con Brexpiprazol, la incidencia de los eventos reportados relacionados con SEP, excluidos los eventos de acatisia, fue del 5% frente al 4% de los pacientes tratados con placebo. La incidencia de eventos de acatisia en los pacientes tratados con Brexpiprazol fue del 6% frente al 5% en los pacientes tratados con placebo.

##### Distonía

Los síntomas de distonía pueden ocurrir en individuos susceptibles durante los primeros días de tratamiento. Los síntomas de distonía incluyen: espasmo de los músculos del cuello, a veces progresando a opresión en la garganta, dificultad para tragar, dificultad para respirar y/o protrusión de la lengua. Si bien estos síntomas pueden ocurrir a dosis bajas, estos ocurren con mayor frecuencia y con mayor severidad con medicamentos antipsicóticos de primera generación de alta potencia y a dosis más altas. Un elevado riesgo de distonía aguda se observa generalmente en los hombres y los grupos de edad más jóvenes.

##### Otras Reacciones Adversas Observadas Durante los Estudios Clínicos de Rexulti®

Otras reacciones adversas (frecuencia  $\geq 1\%$  y mayor que el placebo) en los estudios a corto plazo, controlados con placebo en pacientes con TDM y esquizofrenia se muestran a continuación. La siguiente lista no incluye reacciones adversas:

1) Ya listadas en las tablas anteriores o en otro lugar en el etiquetado, 2) Para los que era remota una causa del medicamento, 3) Que eran tan generales como para ser poco informativas, 4) Que fueron no consideradas que tengan implicaciones clínicas significativas, o 5) Que ocurrieron a una velocidad igual o menor que el placebo.

- Trastornos Oculares: Visión borrosa
- Trastornos Gastrointestinales: Náuseas, boca seca, hipersecreción salival, dolor abdominal, flatulencia
- Infecciones e Infestaciones: Infección de vías urinarias

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Investigaciones: Aumento de prolactina en sangre
- Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo: Mialgia
- Trastornos Psiquiátricos: Sueños anormales, insomnio
- Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo: Hiperhidrosis.

#### Interacciones:

Brexpiprazol es predominantemente metabolizado por la CYP3A4 y CYP2D6. Con base en los resultados de los estudios de interacción medicamentosa, la dosificación debe ajustarse a la mitad de la dosis recomendada en los pacientes tratados con inhibidores potentes del CYP2D6 o CYP3A4. En función de las estimaciones de los análisis de PK de la población, se espera que los metabolizadores rápidos (EM) del CYP2D6 que reciben inhibidores del CYP3A4 y CYP2D6 o los metabolizadores lentos (PM) del CYP2D6 que reciben inhibidores potentes del CYP3A4, tengan concentraciones de Brexpiprazol de 4 a 5 veces más altas aproximadamente; posteriormente, la dosis de Brexpiprazol debe ser acompañada con una reducción de su dosis a  $\frac{1}{4}$  de la dosis recomendada en estas situaciones.

Si se utiliza Brexpiprazol concomitantemente con un potente inductor del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina), es necesario aumentar la dosis en dos veces y ajustar aún más que en función de la respuesta clínica.

#### Medicamentos

##### Quinidina y Otros Inhibidores Potentes del CYP2D6

La co-administración de una dosis única de 2 mg por vía oral de Brexpiprazol con quinidina (324 mg/día durante 7 días), un potente inhibidor del CYP2D6, aumentó el AUC de Brexpiprazol en un 94%.

##### Ketoconazol y Otros Inhibidores Potentes del CYP3A4

La coadministración de ketoconazol (200 mg dos veces al día durante 7 días), un potente inhibidor del CYP3A4, con una dosis oral única de 2 mg de Brexpiprazol aumentó el AUC de Brexpiprazol en un 97%.

##### Ticlopidina y Otros Inhibidores del CYP2B6

La coadministración de una dosis oral única de 2 mg Brexpiprazol con ticlopidina (250 mg dos veces al día durante 7 días), un potente inhibidor del CYP2B6, no tuvo efecto sobre Brexpiprazol.

##### Rifampicina y otros Inductores del CYP3A4

La coadministración de rifampicina (600 mg dos veces al día durante 12 días), un potente inductor del CYP3A4, con una dosis oral única de 4 mg de Brexpiprazol dio como resultado en un 31% y un 73% de disminución aproximada en la C<sub>max</sub> y AUC de Brexpiprazol.

Acta No. 13 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Modificadores del pH del Ácido Gástrico

La coadministración de omeprazol (40 mg una vez al día, 5 días), un inhibidor de la bomba de protones ampliamente utilizado (IBP), con una dosis oral única de Brexpiprazol (4 mg) no produjo ningún efecto sobre la absorción de Brexpiprazol. Tampoco se espera que otros modificadores del pH del ácido gástrico (IBP, antagonistas del receptor H2, etc.) afecten la absorción de Brexpiprazol.

Potencial de Brexpiprazol para Afectar a Otros Medicamentos Con base en los resultados de los estudios in vitro, es poco probable que Brexpiprazol cause interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes con medicamentos metabolizados por las enzimas del citocromo P450. Los estudios clínicos muestran que Brexpiprazol oral (2 mg/día, 11 días) no tuvo ningún efecto sobre el metabolismo del dextrometorfano (un sustrato del CYP2D6), lovastatina (un sustrato del CYP3A4) o bupropion (un sustrato del CYP2B6). Brexpiprazol no afecta la absorción de los medicamentos que son sustratos del transportador de BCRP (rosuvastatina) y el transportador de PgP (fexofenadina).

### Alimentos

La ingesta de alimentos no tiene efecto sobre la farmacocinética de Brexpiprazol.

Vía de administración: Oral

### Dosificación y Grupo etario:

#### Trastorno Depresivo Mayor

La dosis inicial recomendada de Brexpiprazol como tratamiento adyuvante es de 0.5 mg o 1 mg una vez al día. El ajuste de la dosis de 1 mg/día y hasta la dosis objetivo de 2 mg/día debe ocurrir a intervalos de hasta 1 semana, en base a la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente. La dosis máxima recomendada es de 3 mg/día. Periódicamente reevaluar para determinar la necesidad de continuar y la dosis apropiada del tratamiento.

#### Esquizofrenia

La dosis inicial recomendada de Brexpiprazol en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia, es de 1 mg una vez al día los días 1 a 4. El rango de dosis recomendada es de 2 mg a 4 mg una vez al día. Titular a 2 mg una vez al día en el Día 5 hasta el Día 7, a continuación, a 4 mg en el Día 8 en función de la respuesta y la tolerabilidad clínica del paciente. La dosis diaria máxima recomendada es de 4 mg.

Tratamiento de mantenimiento: El rango de dosis de mantenimiento recomendado es de 2 mg/día a 4 mg/día. Periódicamente reevaluar para determinar la necesidad de continuar con el tratamiento de mantenimiento.

### Precauciones de la dosificación

#### Ajuste de la dosificación en la insuficiencia hepática

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa (puntuación de Child- Pugh  $\geq 7$ ), la dosis máxima recomendada es de 2 mg una vez al día para pacientes con TDM y 3 mg una vez al día para pacientes con esquizofrenia.

Ajuste de la dosificación en la insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal moderada, severa o terminal (depuración de creatinina CLcr <60 mL/minuto), la dosis máxima recomendada es de 2 mg una vez al día para pacientes con TDM y 3 mg una vez al día para pacientes con esquizofrenia.

Ver Tabla 1 en Smc, 3.2 Modificaciones en la Dosis en Pacientes Metabolizadores Lentos del CYP2D6 y para su Administración Concomitante con Inhibidores/Inductores del CYP

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2019014746 con el fin de:

- Que se revoque la Resolución No. 2019014746 del 24 de Abril de 2019, y consecuentemente otorgue la aprobación a la Evaluación Farmacológica de Brexpiprazol, con protección de datos confidenciales del fármaco como nueva entidad química, del producto Rexulti®, de acuerdo a las consideraciones del presente recurso para su reincorporación.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.1, por cuanto lo aportado por el interesado no despeja las dudas con respecto a la real eficacia y seguridad del producto de la referencia en las indicaciones propuestas. Persiste la incertidumbre sobre la eficacia de brexpiprazol versus el placebo, aún existiendo interrogantes sobre la conveniencia de utilizar placebo en los ensayos clínicos. La Sala considera que se requiere información clínica adicional que despeje las dudas planteadas.

**3.1.1.5 MYZENT 0.25 mg  
MAYZENT 2 mg**

Expediente : 20154415  
Radicado : 20181008438 / 20191016000  
Fecha : 09/05/2019  
Interesado : Novartis Pharma AG

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Composición:**

Cada tableta recubierta contiene 0.25mg de Siponimod

Cada tableta recubierta contiene 2mg de Siponimod

**Forma farmacéutica:** Tableta recubierta

**Indicaciones:**

Mayzent está indicado para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP).

**Contraindicaciones:**

Ninguna

**Precauciones y advertencias:**

**Infecciones**

Un efecto farmacodinámico fundamental de Mayzent es la reducción, dependiente de la dosis, de la cifra de linfocitos de sangre periférica al 20%-30% de los valores iniciales. Ello se debe al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfáticos.

Los efectos de Mayzent sobre el sistema inmunitario pueden acrecentar el riesgo de infecciones.

Antes de instaurar el tratamiento con Mayzent se debe disponer de un hemograma completo reciente (es decir, realizado en los últimos 6 meses o tras la suspensión de la terapia previa).

En los pacientes con infección activa severa se ha de posponer el inicio del tratamiento con Mayzent hasta que la infección haya desaparecido. Debido a que los efectos farmacodinámicos residuales, como la disminución de la cifra de linfocitos de sangre periférica, pueden persistir hasta 3 o 4 semanas tras la suspensión de Mayzent, es necesario seguir vigilando la infección durante este período.

Hay que pedir a los pacientes en tratamiento con Mayzent que comuniquen los síntomas de infección al médico. Se deben emplear estrategias diagnósticas y terapéuticas eficaces en pacientes con síntomas de infección durante la terapia. Hay que considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con Mayzent si el paciente contrae una infección grave.

Aunque no se han registrado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) ni de meningitis criptocócica (MC) con Mayzent durante el programa de desarrollo, tales casos se han descrito con otro modulador del receptor de la esfingosina-1- fosfato (S1P). Si se

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sospecha que el paciente padece LMP o MC, debe suspenderse el tratamiento con Mayzent hasta haber descartado dicha posibilidad.

Se han notificado casos de infección herpética (incluido un caso de reactivación de la infección por el virus de la varicela-zóster [VZV] que produjo meningitis) durante el programa de desarrollo de Mayzent. Antes de comenzar el tratamiento con Mayzent es necesario realizar una prueba de anticuerpos contra el VZV en los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional sanitario o sin la documentación de un ciclo completo de vacunación contra dicho virus.

Los medicamentos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores (como los corticoesteroides) deben coadministrarse con cuidado debido al riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunitario durante dicha terapia.

#### Vacunas

Antes de comenzar el tratamiento con Mayzent se recomienda un ciclo completo de vacunación contra la varicela en los pacientes que carezcan de anticuerpos, tras lo cual se debe postergar el inicio del tratamiento con Mayzent 1 mes para permitir que la vacuna ejerza todo su efecto.

Se ha de evitar el uso de vacunas atenuadas elaboradas con microbios vivos durante el tratamiento con Mayzent y hasta 4 semanas después de haberlo terminado.

Las vacunas pueden ser menos eficaces si se administran durante el tratamiento con Mayzent. Se recomienda suspender el tratamiento con Mayzent desde 1 semana antes hasta 4 semanas después de la vacunación planificada.

#### Edema macular

En el estudio clínico de fase III se comunicaron casos de edema macular, con o sin síntomas visuales, con mayor frecuencia con siponimod (1,8%) que con el placebo (0,2%). La mayoría de los casos ocurrieron en los primeros 3 o 4 meses de tratamiento. Por consiguiente, se aconseja una exploración oftalmológica 3 o 4 meses después de haber iniciado el tratamiento. Como los casos de edema macular también se han registrado en tratamientos de mayor duración, es necesario que el paciente comunique los trastornos visuales en cualquier momento durante la terapia con Mayzent y se recomienda una exploración del fondo del ojo, con inclusión de la mácula.

Los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus, uveítis y retinopatías subyacentes o coexistentes corren más riesgo de padecer edema macular. En pacientes con diabetes mellitus, uveítis o antecedentes de retinopatías se recomienda efectuar una exploración

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



oftalmológica antes de instaurar la terapia con Mayzent, así como exploraciones periódicas durante la misma.

No se ha evaluado la continuación del tratamiento con Mayzent en pacientes con edema macular. Antes de tomar la decisión de suspender, o no, la terapia con Mayzent es necesario considerar los beneficios y los riesgos posibles para el paciente.

#### Bradiarritmia

##### Frecuencia cardíaca

Dado que el inicio del tratamiento con Mayzent produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca se aplica una pauta de ajuste ascendente de la dosis desde el comienzo para alcanzar la dosis de mantenimiento de Mayzent el día 6.

Tras la primera dosis de ajuste, la disminución de la frecuencia cardíaca comienza en el plazo de una hora y alcanza su valor máximo a las 3 o 4 horas del día 1.

Con el ajuste ascendente continuo de la dosis se observan nuevas disminuciones de la frecuencia cardíaca en los días siguientes con una disminución máxima con respecto al valor inicial (día 1) el día 5 o 6.

El mayor descenso diario posterior a la dosis en la frecuencia cardíaca media horaria absoluta se observa el día 1, en que el pulso disminuye, en promedio, de 5 a 6 latidos por minuto (l.p.m.). Los descensos posteriores a la dosis en los días que siguen son menos pronunciados. Con la administración continua, la frecuencia cardíaca empieza a aumentar después del día 6 y alcanza los valores del placebo en un plazo de 10 días tras el inicio del tratamiento y alcanza los valores del placebo en un plazo de 10 días tras el inicio del tratamiento.

Rara vez se han observado frecuencias cardíacas inferiores a 40 l.p.m. Los pacientes que presentaban bradicardia se mantuvieron generalmente asintomáticos. Unos pocos pacientes presentaron síntomas leves o moderados, como mareo o fatiga, que se resolvieron en 24 horas sin necesidad de intervención.

#### Conducción auriculoventricular

El inicio del tratamiento con Mayzent se ha asociado a retrasos transitorios de la conducción auriculoventricular que siguen una pauta temporal similar al descenso observado en la frecuencia cardíaca durante el ajuste de la dosis. Los retrasos de la conducción auriculoventricular se manifiestan la mayoría de las veces como bloqueos auriculoventriculares (AV) de primer grado (intervalo PR prolongado en el electrocardiograma [ECG]). Al inicio del tratamiento con Mayzent se han observado bloqueos AV de segundo grado, por lo general de tipo Mobitz I (Wenckebach), en menos del 1,7% de los pacientes de los ensayos clínicos. Las alteraciones de la conducción eran normalmente transitorias,

Acta No. 13 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



asintomáticas, se resolvían en 24 horas y no necesitaron la interrupción del tratamiento con Mayzent.

#### Recomendaciones para el inicio del tratamiento

El inicio del tratamiento con Mayzent con ajuste de la dosis suele ser bien tolerado. Como medida de precaución, los pacientes con bradicardia sinusal (frecuencia cardíaca 55 l.p.m.), con bloqueo AV de primer o de segundo grado [de tipo Mobitz I] o con antecedentes de infarto de miocardio o de insuficiencia cardíaca deben permanecer en observación por un período de 6 horas después de recibir la primera dosis de Mayzent por si aparecen signos o síntomas de bradicardia. Se recomienda efectuar un ECG antes de la primera dosis y al final del período de observación. Si aparecen síntomas relacionados con la conducción o la bradiarritmia después de la dosis o si el ECG realizado 6 horas después de la dosis muestra un bloqueo AV nuevo de segundo grado o superior o un QTc 500 ms deben tomarse las medidas adecuadas y se debe proseguir con la observación hasta que los síntomas o anomalías desaparezcan.

Debido al riesgo de arritmias graves, Mayzent no debe utilizarse en pacientes con bloqueo AV de segundo grado de tipo Mobitz II o superior, con síndrome de disfunción sinusal o con bloqueo sinoauricular. Mayzent no debe utilizarse en pacientes con antecedentes de paro cardíaco, enfermedad cerebrovascular, hipertensión arterial no controlada o apnea del sueño no tratada severa, pues la bradicardia extrema puede ser mal tolerada en esos pacientes. Si se piensa en la posibilidad de administrar el tratamiento, se debe consultar a un cardiólogo antes de instaurarlo a fin de elegir la estrategia de monitorización más adecuada.

El uso de Mayzent en pacientes con antecedentes de síncope recurrente o de bradicardia sintomática debe basarse en una evaluación general de los beneficios y los riesgos. Si se piensa en la posibilidad de administrar el tratamiento, se debe consultar a un cardiólogo antes de instaurarlo a fin de elegir la estrategia de monitorización más adecuada.

Un estudio minucioso del intervalo QT no ha revelado efectos significativos directos de prolongación del QT por parte de Mayzent ni este medicamento se ha asociado a poder arritmógeno alguno relacionado con la prolongación del intervalo QT. El inicio del tratamiento con Mayzent puede provocar un descenso de la frecuencia cardíaca y la prolongación indirecta del intervalo QT durante la fase de ajuste. Mayzent no se ha estudiado en pacientes con prolongación significativa del QT (QTc 500 ms) o que recibían medicamentos que prolongaban el QT. Si se piensa en la posibilidad de administrar Mayzent en pacientes con prolongación significativa preexistente del intervalo QT o que reciben medicamentos que tienen propiedades arritmógenas conocidas y son capaces de prolongar dicho intervalo, se debe consultar a un cardiólogo antes de iniciar la terapia a fin de elegir la estrategia de monitorización más adecuada durante la fase inicial de tratamiento.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Mayzent no se ha estudiado en pacientes con arritmias que requieren tratamiento con antiarrítmicos de clase Ia (p. ej.: quinidina o procainamida) o de clase III (p. ej.: amiodarona o sotalol). Los antiarrítmicos de las clases Ia y III se han asociado a taquicardia ventricular en entorchado (torsades de pointes) en pacientes con bradicardia. Como el inicio del tratamiento con Mayzent produce una disminución de la frecuencia cardíaca, Mayzent no debe usarse simultáneamente con dichos fármacos durante la fase inicial de tratamiento.

Se tiene escasa experiencia con el uso de Mayzent en pacientes tratados simultáneamente con antagonistas del calcio capaces de reducir la frecuencia cardíaca (como el verapamilo o el diltiazem) o con otras sustancias que pueden reducir dicha frecuencia (p. ej.: ivabradina o digoxina). El uso simultáneo de dichas sustancias durante la fase inicial de tratamiento con Mayzent puede asociarse a bradicardia severa y bloqueo auriculoventricular. Debido al posible efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca, por regla general, el tratamiento con Mayzent no debe instaurarse en pacientes tratados con estas sustancias.

Si se piensa en la posibilidad de administrar Mayzent con las sustancias susodichas durante la fase inicial de tratamiento con Mayzent, se debe consultar a un cardiólogo con respecto a utilizar alternativamente medicamentos que no disminuyan la frecuencia cardíaca o a instituir una monitorización adecuada durante la fase inicial de tratamiento.

Los efectos bradiarrítmicos son más pronunciados cuando Mayzent se añade a un tratamiento betabloqueante. En los pacientes que reciben una dosis estable de betabloqueante, se debe tener en cuenta la frecuencia cardíaca en reposo antes de instaurar el tratamiento con Mayzent. En cambio, si la frecuencia cardíaca en reposo es 50 l.p.m., el tratamiento betabloqueante debe interrumpirse hasta que la frecuencia cardíaca basal sea 50 l.p.m. Recién entonces se puede iniciar el tratamiento con Mayzent; el tratamiento betabloqueante puede reanudarse después de haber ajustado la dosis de Mayzent de forma ascendente hasta llegar a la dosis de mantenimiento.

Dosis omitida durante la fase inicial de tratamiento y reinstauración de la terapia tras haber interrumpido el tratamiento

Si se omite una dosis de ajuste durante los 6 primeros días de tratamiento o se omiten cuatro o más dosis diarias consecutivas durante la terapia de mantenimiento, deben seguirse las mismas recomendaciones que para el ajuste inicial de la dosis y la monitorización del tratamiento

#### Función hepática

Antes de comenzar el tratamiento con Mayzent se debe disponer de valores de transaminasas y bilirrubina recientes (obtenidos en los últimos 6 meses). En el estudio clínico de fase III se observaron valores de alanina-transaminasa (ALT) o de aspartato-transaminasa (AST) que triplicaban el límite superior de la normalidad (LSN) en el 5,6% de los pacientes

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratados con 2 mg diarios de Mayzent y en el 1,5% de los pacientes que recibieron el placebo. En los ensayos clínicos se interrumpió la administración de Mayzent cuando el aumento era superior al triple y el paciente mostraba síntomas de disfunción hepática.

Se deben vigilar las enzimas hepáticas en los pacientes que presenten síntomas indicativos de disfunción hepática, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, exantema con eosinofilia o ictericia o coluria sin causa aparente durante el tratamiento, y si se confirma la existencia de una lesión hepática significativa, se debe suspender definitivamente el tratamiento con Mayzent.

Aunque no hay datos que permitan afirmar que los pacientes con hepatopatías preexistentes sean más propensos a presentar cifras elevadas en las pruebas de la función hepática (PFH) durante el tratamiento con Mayzent, se debe tener cuidado a la hora de utilizar Mayzent en pacientes con antecedentes de hepatopatía grave.

#### Síntomas y signos neurológicos o psiquiátricos inesperados

Se han comunicado casos inusuales de síndrome de encefalopatía posterior reversible con otro modulador del receptor de la S1P. Tales eventos no se han notificado durante el programa de desarrollo de Mayzent. No obstante, si un paciente en tratamiento con Mayzent presenta manifestaciones neurológicas o psiquiátricas inesperadas (como déficit cognitivo, cambios de comportamiento, deterioro visual cortical o cualquier otra manifestación neurológica cortical o una manifestación indicativa de hipertensión intracraneal) o un deterioro neurológico acelerado, el médico debe programar de inmediato una exploración física y neurológica completa y pensar en la posibilidad de solicitar una resonancia magnética (RM).

#### Tratamiento previo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores

Cuando se cambie de tratamiento modificador de la enfermedad por siponimod se debe tener en cuenta la vida media y el modo de acción de ese tratamiento para evitar un efecto aditivo sobre el sistema inmunitario y reducir al mínimo el riesgo de reactivación de la enfermedad.

Dadas las características y la duración de los efectos inmunosupresores del alemtuzumab descritos en su ficha técnica no se recomienda iniciar el tratamiento con Mayzent después del alemtuzumab a menos que los beneficios de Mayzent justifiquen claramente los riesgos para el paciente.

#### Farmacogenómica

Antes de comenzar el tratamiento con Mayzent es necesario determinar el genotipo de CYP2C9 del paciente a fin de establecer el estado metabolizador del gen CYP2C9. Los pacientes homocigóticos para el alelo CYP2C9\*3 (el genotipo CYP2C9\*3\*3 está presente en el 0,3% o 0,4% de las personas de raza blanca y es menos frecuente en otras razas) no

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



deben recibir Mayzent. El uso de Mayzent en tales pacientes se asocia a concentraciones plasmáticas de siponimod considerablemente mayores.

La dosis de mantenimiento recomendada de Mayzent en los pacientes con genotipo CYP2C9\*2\*3 o CYP2C9\*1\*3 es de 1 mg al día para evitar la exposición elevada al siponimod.

#### Retirada del tratamiento

Después de retirar el tratamiento con Mayzent, el siponimod permanece hasta 10 días en la sangre. La instauración de otras terapias durante este período causará una exposición simultánea a la del siponimod.

Las cifras de linfocitos por lo general se normalizan en la mayoría (90%) de los pacientes con EMSP en los 10 días posteriores a la retirada del tratamiento. No obstante, algunos efectos farmacodinámicos residuales, como la disminución del número de linfocitos periféricos, pueden persistir hasta 3 o 4 semanas después de la última dosis.

El uso de inmunosupresores durante este período puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunitario y por eso es necesario tener precaución 3 o 4 semanas después de la última dosis.

Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil toxicológico

Un total de 1737 pacientes con esclerosis múltiple han recibido tratamiento con siponimod en dosis de por lo menos 2 mg al día. Dichos pacientes participaron en los estudios A2304 —un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo en pacientes con EMSP— y A2201 —un ensayo clínico de fase II, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento, de búsqueda de la dosis con diseño adaptativo y comparativo con placebo en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR). En el estudio A2304 se aleatorizó a 1651 pacientes con EMSP en proporción 2:1 para recibir Mayzent (en dosis de 2 mg una vez al día) o el placebo. La duración mediana del tratamiento fue de 18 meses (rango: 0-37 meses). En el estudio A2201 se aleatorizó a 297 pacientes con EMRR para recibir Mayzent (en dosis diarias únicas de entre 0,25 y 10 mg) o el placebo por espacio de hasta 6 meses.

En el estudio A2304, el porcentaje de pacientes que finalizaron la parte con doble enmascaramiento del estudio fue mayor en el grupo con siponimod (66,7%) que en el grupo con placebo (59,0%). Los motivos más frecuentes de abandono del tratamiento en los grupos del siponimod o del placebo fueron por decisión propia de los sujetos o tutores (10,3% con siponimod frente al 13,0% con el placebo), la evolución de la enfermedad (9,1% con siponimod frente al 14,8% con el placebo) o los eventos adversos (8,5% con siponimod frente

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



al 5,1% con el placebo). Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia  $\geq 10\%$ ) en el grupo de 2 mg de siponimod del estudio A2304 fueron la cefalea y la hipertensión (arterial).

#### Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas de los ensayos clínicos se han definido principalmente en función de las descritas en el estudio A2304 (Tabla 1) y se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muy rara ( $< 1/10\ 000$ ).

Tabla 1 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en el estudio A2304<sup>^</sup>

Reacciones adversas	Siponimod (2 mg) N = 1099 %	Placebo N = 546 %	Categoría de frecuencia
<b>Infecciones e infestaciones</b>			
Herpes zóster*	2,5	0,7	Frecuente
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</b>			
Nevus melanocítico*	4,9	2,9	Frecuente
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			
Linfopenia*	1,3	0,0	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Cefalea*	15,2	13,9	Muy frecuente
Mareo	6,8	4,8	Frecuente
Crisis convulsiva*	1,7	0,4	Frecuente
Temblor*	1,6	0,5	Frecuente
<b>Trastornos oculares</b>			
Edema macular*	1,8	0,2	Frecuente
<b>Trastornos cardíacos</b>			
Bradicardia*	6,2	3,1	Frecuente
Bloqueo AV* (de primer grado o de segundo grado)	1,6	0,7	Frecuente

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Siponimod (2 mg) N = 1099 %	Placebo N = 546 %	Categoría de frecuencia
<b>Trastornos vasculares</b>			
Hipertensión*	12,6	9,0	Muy frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Náuseas	6,7	3,5	Frecuente
Diarrea	6,4	4,2	Frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
Dolor en una extremidad*	6,3	4,0	Frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			
Edema periférico*	8,1	4,4	Frecuente
Astenia	2,5	1,3	Frecuente
<b>Exploraciones complementarias</b>			
Prueba de función hepática aumentada*	11,3	3,1	Muy frecuente
Prueba de función pulmonar disminuida*	1,5	0,5	Frecuente
^Población de la fase principal comparativa con placebo.			
*Para determinar la frecuencia de reacciones adversas se tuvo en cuenta la agrupación de términos preferentes.			

### Descripción de reacciones adversas específicas

#### Infecciones

En el ensayo clínico de fase III en pacientes con EMSP, la tasa global de infecciones en los pacientes tratados con siponimod fue similar a la de los que recibieron el placebo (49,0% frente a 49,1%, respectivamente). No obstante, se registró un mayor porcentaje de infecciones por el virus del herpes zóster con siponimod (2,5%) que con el placebo (0,7%).

#### Edema macular

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El edema macular se comunicó con más frecuencia en los pacientes que recibieron el siponimod (1,8%) que en los tratados con placebo (0,2%). Aunque la mayoría de los casos ocurrieron en el transcurso de los 3 o 4 meses siguientes al inicio del tratamiento con siponimod, también se registraron casos en pacientes tratados con siponimod durante más de 6-12 meses. Algunos pacientes presentaban visión borrosa o disminución de la agudeza visual, pero otros eran asintomáticos y se les hizo el diagnóstico durante una exploración oftalmológica ordinaria. El edema macular usualmente mejoró o desapareció de forma espontánea después de retirar el siponimod. No se ha evaluado el riesgo de recidiva tras una segunda exposición al fármaco.

#### Bradiarritmia

El inicio del tratamiento con siponimod produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca y también puede asociarse a un retraso de la conducción auriculoventricular.

#### Pruebas de la función hepática (PFH)

En pacientes con esclerosis múltiple tratados con siponimod se ha registrado elevación de las enzimas hepáticas (sobre todo ALT). En el ensayo de fase III en pacientes con EMSP, las elevaciones en las PFH se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con siponimod (11,3%) que en los que recibieron el placebo (3,1%) y por lo general se trataba de elevaciones de las transaminasas hepáticas (ALT, AST) o de elevaciones de la  $\gamma$ -GT. La mayoría de las elevaciones se produjeron en los 6 meses posteriores al inicio del tratamiento. Los valores de ALT se normalizaron en aproximadamente 1 mes tras retirar el siponimod.

#### Tensión arterial

En el ensayo clínico de fase III en pacientes con EMSP se comunicaron casos de hipertensión (arterial) con mayor frecuencia en los pacientes tratados con siponimod (12,6%) que en los que recibieron el placebo (9,0%). El tratamiento con siponimod produjo un aumento de la tensión arterial sistólica y diastólica que se manifestó desde el inicio del tratamiento, alcanzó su efecto máximo al cabo de aproximadamente 6 meses de tratamiento (sistólica: 3 mmHg; diastólica: 1,2 mmHg) y luego permaneció estable. El efecto persistió con el tratamiento continuo.

#### Convulsiones

En el ensayo clínico de fase III en pacientes con EMSP se registraron convulsiones en el 1,7% de los pacientes tratados con siponimod y en el 0,4% de los pacientes que recibieron el placebo. Se desconoce si estos eventos guardaban relación con los efectos de la esclerosis múltiple, con el siponimod o con ambos a la vez.

#### Efectos respiratorios

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante el tratamiento con siponimod se apreciaron disminuciones leves del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMS) y en la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono. En el ensayo clínico de fase III en pacientes con EMSP, a los meses 3 y 6 de tratamiento, el cambio medio con respecto al valor inicial en el grupo de siponimod fue de  $-0,1$  l en cada tiempo analizado y no había cambios en el grupo del placebo. Con el tratamiento crónico, esta reducción no se tradujo en eventos adversos clínicamente significativos ni se asoció a un aumento de notificaciones de tos o de disnea.

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas

Fármacos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores

Mayzent no se ha estudiado en combinación con fármacos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores. Se debe tener cuidado durante la administración conjunta debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmunitario durante tal terapia y en las semanas siguientes a la finalización de la administración de cualquiera de esos medicamentos.

Cuando se cambie de tratamiento modificador de la enfermedad por siponimod se debe tener en cuenta la vida media y el modo de acción de ese tratamiento para evitar un efecto aditivo en el sistema inmunitario y reducir al mínimo el riesgo de reactivación de la enfermedad.

Dadas las características y la duración de los efectos inmunosupresores del alemtuzumab descritos en su ficha técnica no se recomienda iniciar el tratamiento con Mayzent después del alemtuzumab a menos que los beneficios de Mayzent justifiquen claramente los riesgos para el paciente.

Por lo general, Mayzent puede comenzar a administrarse inmediatamente después de suspender el tratamiento con interferón  $\beta$  o acetato de glatirámico.

Fármacos antiarrítmicos, fármacos que prolongan el intervalo QT y fármacos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca

Durante la fase inicial de tratamiento, debido a los posibles efectos aditivos sobre la frecuencia cardíaca, Mayzent no debe administrarse con antiarrítmicos de las clases Ia (p. ej.: quinidina o procainamida) o III (p. ej.: amiodarona o sotalol) ni con medicamentos que tengan propiedades arritmógenas conocidas y sean capaces de prolongar el QT, antagonistas del calcio que disminuyan la frecuencia cardíaca (p. ej.: verapamilo o diltiazem) ni con otras sustancias que puedan disminuir la frecuencia cardíaca (p. ej.: ivabradina o digoxina). Si se tiene pensado administrar Mayzent se debe consultar a un cardiólogo.

Betabloqueantes

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido a los efectos aditivos en la disminución de la frecuencia cardíaca, se debe tener cuidado cuando se inicie un tratamiento con Mayzent en pacientes que estén recibiendo betabloqueantes. Los betabloqueantes pueden comenzar a administrarse en pacientes que reciben dosis estables de Mayzent.

El efecto cronótrópico negativo de la coadministración de siponimod y propranolol se analizó en un estudio específico de seguridad y farmacodinámica. La adición de propranolol en el estado de equilibrio farmacocinético-farmacodinámico del siponimod produjo menos efectos cronótrópicos negativos pronunciados (que no llegaron a ser aditivos) que la adición de siponimod en el estado de equilibrio farmacocinético-farmacodinámico del propranolol (efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca).

#### Vacunas

El uso de vacunas atenuadas elaboradas con microbios vivos entraña un riesgo de infección y por eso debe evitarse durante el tratamiento con Mayzent y hasta 4 semanas después de haberlo terminado.

Durante el tratamiento con Mayzent y hasta un mes después de haberlo suspendido, las vacunas pueden ser menos eficaces. No se cree que la eficacia de la vacuna pueda verse menoscabada si el tratamiento con siponimod se suspende desde 1 semana antes hasta 4 semanas después de la vacunación.

#### Interacciones farmacocinéticas

Capacidad de otros medicamentos para afectar la farmacocinética del siponimod (siponimod como sustrato)

El siponimod es metabolizado principalmente por la forma CYP2C9 del citocromo P450 (79,3%) y en menor grado por la CYP3A4 (18,5%). La CYP2C9 es una enzima polimórfica, y es de prever que los efectos por interacción farmacológica en presencia de inductores de la CYP3A o de la CYP2C9 dependerán del genotipo de *CYP2C9*.

#### Inhibidores de la CYP2C9 y la CYP3A4

Mayzent puede combinarse con todos los tipos de inhibidores de la CYP3A4 y la CYP2C9 sin mayores repercusiones sobre la seguridad o la eficacia en casi todos los pacientes.

Se debe actuar con cautela en pacientes con genotipo *CYP2C9*\*2\*2 cuando el siponimod se combine con inhibidores moderados de la CYP2C9 y la CYP3A4 (p. ej.: fluconazol). En dichos pacientes se puede pensar en la posibilidad de ajustar la dosis a 1 mg al día ya que se espera que la exposición al siponimod sea 2,7 veces mayor.

#### Inductores de la CYP2C9 y la CYP3A4

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Mayzent puede combinarse con la mayoría de los tipos de inductores de la CYP3A4 y la CYP2C9.

No obstante, como se prevé una reducción en la exposición al siponimod, hay que tomar precauciones cuando este se combine con:

- Inductores potentes de la CYP3A4 y moderados de la CYP2C9 (p. ej.: carbamazepina) en todos los pacientes, con independencia del genotipo.
- Inductores moderados de la CYP3A4 (p. ej.: modafinilo) en pacientes con genotipo *CYP2C9\*1\*3* o *CYP2C9\*2\*3*.

Se espera que los inductores potentes de la CYP3A4 y moderados de la CYP2C9 (como la carbamazepina) y los inductores moderados de la CYP3A4 (p. ej.: modafinilo) reduzcan significativamente la exposición al siponimod, en hasta el 76% y el 51%, respectivamente, a juzgar por los estudios clínicos de interacción farmacológica y la evaluación informática de la capacidad de interacción farmacológica.

Capacidad del siponimod para afectar la farmacocinética o la farmacodinámica de otros medicamentos

#### Anticonceptivos orales

La administración conjunta de siponimod con el anticonceptivo oral combinado etinilestradiol + levonorgestrel no reveló efectos de interés clínico en la farmacocinética o la farmacodinámica de dicho anticonceptivo. En otras palabras, la eficacia del anticonceptivo oral investigado se mantuvo durante el tratamiento con siponimod. Si bien no se han realizado estudios de interacción con anticonceptivos orales que contienen otros gestágenos, no se espera que el siponimod afecte la eficacia de los anticonceptivos orales.

#### Pruebas de laboratorio

El siponimod disminuye la cifra de linfocitos sanguíneos a través de su redistribución entre órganos linfáticos secundarios, de modo que no es posible utilizar la cifra de linfocitos de sangre periférica para evaluar el estado de los subgrupos linfocíticos de un paciente tratado con Mayzent.

Las pruebas de laboratorio que requieren el uso de células mononucleadas circulantes necesitan volúmenes importantes de sangre debido al número reducido de linfocitos circulantes.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Posología

### Selección de pacientes

Antes de comenzar el tratamiento con Mayzent es necesario determinar el genotipo de *CYP2C9* del paciente. Mayzent no debe usarse en pacientes con genotipo *CYP2C9*\*3\*3.

En cuanto a las recomendaciones relacionadas con el cambio de otros tratamientos modificadores de la enfermedad por Mayzent.

### Inicio del tratamiento

El tratamiento debe comenzar con un envase de inicio que alcanza para 5 días. El ajuste de la dosis comienza con una dosis diaria única de 0,25 mg los días 1 y 2 y luego se administra una dosis diaria de 0,5 mg el día 3 (dos comprimidos de 0,25 mg), de 0,75 mg el día 4 (tres comprimidos de 0,25 mg) y de 1,25 mg el día 5 (cinco comprimidos de 0,25 mg) hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 2 mg diarios de Mayzent a partir del día 6.

Durante los 6 primeros días de tratamiento la dosis diaria recomendada debe tomarse una vez al día por la mañana, con o sin alimentos.

Si se omite una dosis de ajuste durante los 6 primeros días de tratamiento, este debe reanudarse con un nuevo envase de inicio.

### Población destinataria general

La dosis de mantenimiento recomendada de Mayzent es de 2 mg una vez al día con o sin alimentos. En los pacientes con genotipo *CYP2C9*\*1\*3 o *CYP2C9*\*2\*3.

### Reanudación de la terapia de mantenimiento tras interrumpir el tratamiento

Si se omiten cuatro o más dosis diarias consecutivas durante la terapia de mantenimiento con Mayzent, hay que volver a empezar el tratamiento con un nuevo envase de inicio (véase el apartado previo Inicio del tratamiento). Las interrupciones del tratamiento que conlleven la omisión de hasta tres dosis diarias consecutivas no requieren reajuste, y el tratamiento debe proseguir con la dosis de mantenimiento.

### Poblaciones especiales

#### Farmacogenómica

Mayzent no debe usarse en pacientes con genotipo *CYP2C9*\*3\*3.

La dosis de mantenimiento recomendada de Mayzent en los pacientes con genotipo *CYP2C9*\*2\*3 o *CYP2C9*\*1\*3 es de 1 mg una vez al día. Para instaurar el tratamiento

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en estos pacientes debe usarse el envase de inicio mencionado anteriormente (véase Inicio del tratamiento).

Disfunción renal

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

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis de Mayzent en los pacientes con disfunción hepática.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han realizado estudios en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis de Mayzent en pacientes mayores de 65 años.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido mediante Acta No. 19 de 2018, numeral 3.1.1.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Versión 1 de 22 de agosto de 2018
- Declaración sucinta Versión 1 de 22 de agosto de 2018

**CONCEPTO:** Analizada la información allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que persisten dudas sobre la relevancia clínica de la diferencia encontrada en la variable principal del estudio Expand corte 1 de octubre 2018, en relación con los eventos adversos serios presentados, incluyendo muerte, y los riesgos potenciales con el uso prolongado del medicamento. Por tanto, la Sala considera que se requieren datos con mayor tiempo de seguimiento que permitan despejar las inquietudes en relación con el balance beneficio riesgo e identificación de los subgrupos que se puedan beneficiar de esta intervención. Por lo anterior, y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 19 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.1, la Sala recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### 3.1.1.6 VOSEVI®

Expediente : 20154103  
Radicado : 20181233319 / 20191089034  
Fecha : 14/05/2019  
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

#### Composición:

Cada tableta recubierta contiene:  
100mg de Voxilaprevir + 100mg de Velpatasvir + 400mg de Sofosbuvir

#### Forma farmacéutica:

Tableta recubierta

#### Indicaciones:

Vosevi está indicado para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) en adultos.

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Uso concomitante con medicamentos que son inductores fuertes de la glucoproteína P (gpP) y/o inductores fuertes del citocromo P450 (CYP); p. ej., rifampicina, rifabutina, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], carbamazepina, fenobarbital y fenitoína).

Uso concomitante con rosuvastatina o con dabigatrán etexilato.

Uso concomitante con medicamentos que contienen etinilestradiol, como los anticonceptivos orales combinados o los anillos vaginales anticonceptivos.

#### Precauciones y advertencias:

Bradicardia intensa y bloqueo cardíaco

Se han observado casos de bradicardia intensa y bloqueo cardíaco cuando sofosbuvir utilizado en combinación con otro AAD se utiliza junto con amiodarona, con o sin otros medicamentos para disminuir la frecuencia cardíaca. El mecanismo no está establecido.

El uso concomitante de amiodarona fue limitado durante el desarrollo clínico de sofosbuvir asociado a AAD. Los casos son potencialmente mortales, por lo que la amiodarona solo se debe administrar a pacientes que toman Vosevi cuando no se toleren o estén contraindicados otros tratamientos antiarrítmicos alternativos.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si el uso concomitante de amiodarona se considera necesario, se recomienda una estrecha vigilancia de los pacientes cuando se inicie la administración de Vosevi. Los pacientes con alto riesgo de bradiarritmia se deben monitorizar de forma continua durante 48 horas en un entorno clínico adecuado.

Debido a la prolongada semivida de la amiodarona, también se debe monitorizar adecuadamente a aquellos pacientes que hayan dejado de tomar amiodarona pocos meses antes y vayan a comenzar el tratamiento con Vosevi.

A todos los pacientes que reciben Vosevi en combinación con amiodarona, con o sin otros medicamentos para disminuir la frecuencia cardíaca, se les debe indicar cuáles son los síntomas de bradicardia y bloqueo cardíaco, e indicarles que acudan urgentemente al médico si experimentan dichos síntomas.

#### Coinfección por los VHC y VHB

No se dispone de datos sobre el uso de Vosevi en pacientes coinfectados por VHC y VHB. Se han notificado casos de reactivación del VHB durante el tratamiento con AAD o después, algunos de ellos mortales. Debe hacerse un cribado del VHB en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento. Los pacientes coinfectados por los VHC y VHB corren riesgo de reactivación del VHB, por lo que deben ser vigilados y tratados de conformidad con las directrices clínicas vigentes.

#### Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de Vosevi en los pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de CPT). No se recomienda Vosevi en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (clases B o C de CPT).

#### Pacientes receptores de trasplante hepático

No se han evaluado la seguridad ni la eficacia de Vosevi en el tratamiento de la infección por el VHC en pacientes receptores un trasplante hepático. El tratamiento con Vosevi de conformidad con la posología recomendada, se debe basar en una evaluación de los posibles beneficios y riesgos para cada paciente en concreto.

#### Uso con inductores moderados de la gpP o de las CYP

Los medicamentos que son inductores moderados de la gpP o de las CYP (p. ej., oxcarbazepina, rifapentina, modafinilo o efavirenz) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir, velpatasvir y/o voxilaprevir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Vosevi. No se recomienda la administración concomitante de dichos medicamentos con Vosevi.

#### Uso con inhibidores potentes de PTAOB1

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los medicamentos que son inhibidores potentes de PTAOB1 (p. ej., ciclosporina) pueden aumentar sustancialmente la concentración plasmática de voxilaprevir, cuya seguridad no ha sido establecida. No se recomienda la administración concomitante de inhibidores potentes de PTAOB1 con Vosevi.

Uso con ciertas pautas terapéuticas antirretrovirales contra el VIH

Vosevi ha demostrado aumentar la exposición al tenofovir cuando se usa junto con una pauta terapéutica contra el VIH que contiene tenofovir disoproxilo fumarato y un potenciador farmacocinético (ritonavir o cobicistat). No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxilo fumarato en el marco de Vosevi y un potenciador farmacocinético. Se deben contemplar los riesgos y beneficios potenciales asociados a la administración concomitante de Vosevi con la tableta combinada a dosis fija que contiene elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato o tenofovir disoproxilo fumarato administrado de forma conjunta con un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado (p. ej. darunavir), especialmente en pacientes con mayor riesgo de disfunción renal. Los pacientes que reciben Vosevi de forma concomitante con elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato o con tenofovir disoproxilo fumarato y un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado requieren una vigilancia especial en cuanto a reacciones adversas relacionadas con el tenofovir. Consultar la Ficha Técnica del tenofovir disoproxilo fumarato, emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato o elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato para obtener recomendaciones acerca de la monitorización renal.

Excipientes

Vosevi contiene lactosa; los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de la seguridad de Vosevi se basó en los datos de ensayos clínicos de fases 2 y 3, en los que 1543 pacientes recibieron sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir o sofosbuvir/velpatasvir + voxilaprevir durante 8 o 12 semanas.

El porcentaje de pacientes que suspendieron permanentemente el tratamiento debido a reacciones adversas fue del 0,1 % para los pacientes que recibieron sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir durante 8 semanas. No hubo pacientes tratados con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir durante 12 semanas que dejaran de recibir el tratamiento permanentemente debido a reacciones adversas.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



A continuación, se enumeran las reacciones adversas, clasificadas según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen así: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); o poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ).

Tabla 3: Reacciones adversas a medicamentos identificadas con Vosevi

Frecuencia	Reacción adversa a fármaco
<b>Trastornos del sistema nervioso:</b>	
Muy frecuentes	Cefalea
<b>Trastornos gastrointestinales:</b>	
Muy frecuentes	diarrea, náuseas
Frecuentes	dolor abdominal, disminución del apetito, vómitos
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</b>	
Poco frecuentes	erupción
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:</b>	
Frecuentes	mialgia
Poco frecuentes	calambres musculares
<b>Exploraciones complementarias de laboratorio:</b>	
Frecuentes	aumento de la bilirrubina total

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### Arritmias cardíacas

Se han observado casos de bradicardia intensa y bloqueo cardíaco cuando sofosbuvir utilizado en combinación con otro antiviral de acción directa se utiliza junto con amiodarona u otros medicamentos para disminuir la frecuencia cardíaca.

##### Resultados de laboratorio anómalos

##### Bilirrubina total

En los ensayos de fase 3 se observaron aumentos de la bilirrubina total menores o iguales a 1,5 x LSN en el 4 % de los pacientes sin cirrosis y en el 10 % de los pacientes con cirrosis compensada, debido a la inhibición de las PTAO1B1 y PTAO1B3 por voxilaprevir. Los niveles totales de bilirrubina disminuyeron tras finalizar el tratamiento con Vosevi.

##### Interacciones:

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dado que Vosevi contiene sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir, toda interacción que se haya identificado de forma individual con estos principios activos se puede producir con Vosevi.

#### Interacciones farmacocinéticas

##### Posibilidad de que Vosevi afecte a otros medicamentos

Velpatasvir y voxilaprevir son inhibidores de los transportadores de fármacos gpP, de la proteína de resistencia de cáncer de mama (PRCM) y de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (PTAO) 1B1 y PTAO1B3. La administración concomitante de Vosevi con medicamentos que son sustratos de estos transportadores puede aumentar la exposición a dichos medicamentos. Están contraindicados los medicamentos que sean sustratos sensibles de estos transportadores y cuyas concentraciones plasmáticas elevadas se asocien a acontecimientos graves (ver tabla 2). Dabigatrán etexilato (sustrato de la gpP) y rosuvastatina (sustrato de PTAO1B y de BCRP) están contraindicados.

##### Posibilidad de que otros medicamentos afecten a Vosevi

Sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir son sustratos de los transportadores de fármacos gpP y PRCM. Velpatasvir y voxilaprevir son sustratos de los transportadores de fármacos PTAO1B1 y PTAO1B3. *In vitro*, se observó un recambio metabólico lento del velpatasvir principalmente por CYP2B6, CYP2C8 y CYP3A4, y del voxilaprevir principalmente por CYP3A4.

#### Medicamentos que pueden reducir la exposición plasmática de Vosevi

Los medicamentos que son inductores potentes de la gpP o inductores potentes de las CYP2B6, CYP2C8 o CYP3A4 (p. ej., rifampicina, rifabutina, hierba de San Juan, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir, velpatasvir y/o voxilaprevir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Vosevi. El uso de dichos medicamentos con Vosevi está contraindicado.

Los medicamentos que son inductores moderados de la gpP o de las CYP (p. ej., oxcarbazepina, rifapentina, modafinilo o efavirenz) pueden reducir la concentración plasmática de sofosbuvir, velpatasvir y/o voxilaprevir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Vosevi. No se recomienda la administración concomitante de dichos medicamentos con Vosevi.

#### Medicamentos que pueden aumentar la exposición plasmática de Vosevi

La administración concomitante con medicamentos que inhiben la gpP o la PRCM puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir, velpatasvir o voxilaprevir. Los medicamentos que inhiben la PTAO1B, CYP2B6, CYP2C8 o CYP3A4 puede aumentar la concentración plasmática de velpatasvir o la de voxilaprevir. No se recomienda la

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administración de inhibidores potentes de la PTAO1B (p. ej., ciclosporina) con Vosevi. No se prevén interacciones medicamentosas clínicamente significativas con Vosevi mediadas por inhibidores de la gp-P, PRCM e inhibidores de CYP. Vosevi se puede administrar de forma concomitante con los inhibidores de la gpP, PRCM y CYP.

Interacciones farmacodinámicas

Pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K

Dado que la función hepática puede cambiar durante el tratamiento con Vosevi, se recomienda un estrecho seguimiento de los valores del IIN (Índice Internacional Normalizado).

Pacientes tratados con medicamentos que contienen etinil estradiol

El uso concomitante con medicamentos que contienen etinil estradiol puede aumentar el riesgo de elevaciones de la alanina aminotransferasa (ALT), y está contraindicado.

Interacciones entre Vosevi y otros medicamentos

En la tabla 2 se facilita una lista de las interacciones medicamentosas establecidas o que pueden ser clínicamente significativas (donde el intervalo de confianza [IC] del 90 % del cociente de las medias geométricas de mínimos cuadrados [MGMC] estuvo dentro “↔”, se extendió por encima “↑”, o se extendió por debajo “↓” de los límites de interacción predeterminados). Las interacciones medicamentosas descritas se basan en ensayos realizados con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, o con sus componentes (sofosbuvir, velpatasvir y/o voxilaprevir), o son interacciones medicamentosas previstas que pueden ocurrir con Vosevi. La tabla no es totalmente incluyente.

Tabla 2: Interacciones entre Vosevi y otros medicamentos

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>	
<b>MEDICAMENTOS REDUCTORES DE LA ACIDEZ</b>					
<i>Antiácidos</i>					
P. ej.: hidróxido de aluminio o magnesio; carbonato de calcio  (El aumento del pH gástrico reduce la solubilidad de velpatasvir)	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Se recomienda dejar un intervalo de separación de 4 horas entre la administración del antiácido y la de Vosevi.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>	
<i>Antagonistas de los receptores de H<sub>2</sub></i>					
Famotidina (40 mg en dosis única) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg en dosis única) <sup>c</sup>  Famotidina administrada simultáneamente con Vosevi  Cimetidina <sup>d</sup> Nizatidina <sup>d</sup> Ranitidina <sup>d</sup>  (El aumento del pH gástrico reduce la solubilidad de velpatasvir)	Observados : Sofosbuvir	↔	↔		Los antagonistas de los receptores de H <sub>2</sub> se pueden administrar simultáneamente o de forma escalonada con Vosevi, a una dosis que no supere unos niveles posológicos similares a famotidina 40 mg dos veces al día.
	Velpatasvir	↔	↔		
	Voxilaprevir	↔	↔		

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>	
Famotidina (40 mg en dosis única) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/ 100 mg en dosis única) <sup>c</sup>  Famotidina administrada 12 horas antes que Vosevi  (El aumento del pH gástrico reduce la solubilidad de velpatasvir)	Observados : Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔		
	Voxilaprevir	↔	↔		

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>	
<i>Inhibidores de la bomba de protones</i>					
<p>Omeprazol (20 mg una vez al día) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg en una sola dosis)<sup>c</sup></p> <p>Omeprazol administrado 2 horas antes que Vosevi</p> <p>Lansoprazol<sup>d</sup> Rabeprazol<sup>d</sup> Pantoprazol<sup>d</sup> Esomeprazol<sup>d</sup></p> <p>(El aumento del pH gástrico reduce la solubilidad de velpatasvir)</p>	Observados :				Los inhibidores de la bomba de protones pueden administrarse con Vosevi en una dosis que no supere a la equivalente a omeprazol 20 mg.
	Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,65, 0,91)	↓ 0,73 (0,67, 0,79)		
	Velpatasvir	↓ 0,43 (0,38, 0,49)	↓ 0,46 (0,41, 0,52)		
	Voxilaprevir	↓ 0,76 (0,69, 0,85)	↔		
<p>Omeprazol (20 mg una vez al día) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg en una sola dosis)<sup>c</sup></p> <p>Omeprazol administrado 4 horas después que Vosevi</p> <p>(El aumento del pH gástrico reduce la solubilidad de velpatasvir)</p>	Observados :	↔	↔		
	Sofosbuvir				
	Velpatasvir	↓ 0,49 (0,43, 0,55)	↓ 0,49 (0,43, 0,55)		
	Voxilaprevir	↔	↔		

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>	
<b>ANTIARRÍTMICOS</b>					
Amiodarona	Interacción no estudiada. Se desconoce el efecto sobre las concentraciones de amiodarona, voxilaprevir, velpatasvir y sofosbuvir.				Usar solo si no hay otra alternativa disponible. Se recomienda una estrecha vigilancia si este medicamento se administra junto con Vosevi, (ver secciones 4.4 y 4.8).
Digoxina	Solo se ha estudiado la interacción con velpatasvir. <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Voxilaprevir				La administración concomitante de Vosevi con digoxina puede aumentar la concentración de digoxina. Es preciso actuar con precaución, y se recomienda vigilar la concentración terapéutica de digoxina.
Digoxina (0,25 mg en una sola dosis) <sup>e</sup> + velpatasvir (100 mg en una sola dosis)  (Inhibición de la gpP)	No se ha estudiado el efecto sobre velpatasvir <i>Previsto:</i> ↔ Velpatasvir				
	<i>Observados</i> :	↑ 1,88 (1,7 1, 2,08 )	↑ 1,34 (1,1 3, 1,60 )		

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>	
<b>ANTICOAGULANTES</b>					
Dabigatrán etexilato (75 mg en una sola dosis) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg en una sola dosis) + voxilaprevir (100 mg en una sola dosis) <sup>f</sup>  (Inhibición de la gpP)	No se ha estudiado el efecto sobre las concentraciones de sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir  <i>Observados</i> : Dabigatrán      ↑      ↑ 2,87    2,61 (2,6    (2,4 1,      1, 3,15    2,82 )      )				Vosevi está contraindicado con dabigatrán etexilato (ver sección 4.3).
Edoxabán  (Inhibición de la PTAO1B1)	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↑ Edoxabán (metabolito activo) ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				No se recomienda la administración conjunta de Vosevi y edoxabán. Si fuera necesario utilizar un inhibidor directo del factor Xa, pueden considerarse apixabán o rivaroxabán.
Antagonistas de la vitamina K  (Se observan cambios de la función hepática durante el tratamiento con Vosevi).	No se ha estudiado la interacción				Se recomienda una vigilancia estrecha de la IIN cuando Vosevi se administra de forma concomitante con todos los antagonistas de la vitamina K.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>	
<b>ANTIÉPILEPTICOS</b>					
Fenitoína Fenobarbital  (Inducción de la gpP y de las CYP)	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Vosevi está contraindicado con fenobarbital y fenitoína (ver sección 4.3).
Carbamazepina  (Inducción de la gpP y de las CYP)	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Vosevi está contraindicado con carbamazepina (ver sección 4.3).
<b>ANTIFÚNGICOS</b>					
Ketoconazol  (Inhibición de la gpP y de la CYP3A)	Solo se ha estudiado la interacción con velpatasvir <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir ↑ Voxilaprevir				No es preciso ajustar la dosis de Vosevi ni la de ketoconazol.
Ketoconazol (200 mg dos veces al día) + velpatasvir (100 mg en una sola dosis) <sup>f</sup>	No se ha estudiado el efecto sobre la exposición del ketoconazol. <i>Previsto:</i> ↔ Ketoconazol				
Itraconazol <sup>d</sup> Posaconazol <sup>d</sup> Isavuconazol <sup>d</sup>  (Inhibición de la gpP y de la CYP3A)	<i>Observados</i> :	↑ 1,29 (1,0 2, 1,64 )	↑ 1,71 (1,3 5, 2,18 )		

Acta No. 13 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>	
Voriconazol  (Inhibición de la CYP3A)	Solo se ha estudiado la interacción con voxilaprevir. <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir ↑ Velpatasvir				No es preciso ajustar la dosis de Vosevi ni la de voriconazol.
Voriconazol (200 mg dos veces al día) + voxilaprevir (100 mg en una sola dosis) <sup>f</sup>	<i>Observados</i> : Voxilaprevir	↔	↑ 1,84 (1,6 6, 2,03 )		

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>	
<b>ANTIMICOBACTERIANOS</b>					
Rifampicina (en una sola dosis)  (Inhibición de PTAO1B)	Solo se ha estudiado la interacción con velpatasvir y voxilaprevir.  <i>Previsto:</i> ↔ Rifampicina ↔ Sofosbuvir				Vosevi está contraindicado con rifampicina (ver sección 4.3).
Rifampicina (600 mg en una sola dosis) + velpatasvir (100 mg en una sola dosis) <sup>f</sup>	<i>Observados</i> : Velpatasvir	↑ 1,28 (1,0 5, 1,56 )	↑ 1,46 (1,1 7, 1,83 )		
Rifampicina (600 mg en una sola dosis) + voxilaprevir (100 mg en una sola dosis) <sup>f</sup>	Voxilaprevir	↑ 11,1 0 (8,2 3, 14,9 8)	↑ 7,91 (6,2 0, 10,0 9)		
Rifampicina (varias dosis)  (Inducción de la gpP y de las CYP)	No se ha estudiado el efecto sobre la exposición a rifampicina.  <i>Previsto:</i> ↔ Rifampicina				
Rifampicina (600 mg una vez al día) + sofosbuvir (400 mg en una sola dosis) <sup>f</sup>	<i>Observados</i> : Sofosbuvir	↓ 0,23 (0,1 9, 0,29 )	↓ 0,28 (0,2 4, 0,32 )		

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>	
Rifampicina (600 mg una vez al día) + velpatasvir (100 mg en una sola dosis) <sup>f</sup>	Velpatasvir	↓ 0,29 (0,23, 0,37)	↓ 0,18 (0,15, 0,22)		
Rifampicina (600 mg una vez al día) + voxilaprevir (100 mg en una sola dosis) <sup>f</sup>	Voxilaprevir	↔	↓ 0,27 (0,23, 0,31)		
Rifabutina Rifapentina  (Inducción de la gpP y de las CYP)	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Vosevi está contraindicado con rifabutina (ver sección 4.3).  No se recomienda la administración concomitante de Vosevi con rifapentina (ver sección 4.4).

Acta No. 13 de 2019 SEMNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>	
<b>FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA</b>					
Tenofovir disoproxilo fumarato  (Inhibición de la gpP)	Se ha demostrado que Vosevi aumenta la exposición al tenofovir (inhibición de la gpP). El aumento de la exposición al tenofovir (AUC y C <sub>máx</sub> ) fue del 40 % aproximadamente durante el tratamiento concomitante con Vosevi y darunavir + ritonavir + tenofovir disoproxilo fumarato/emtricitabina.  Los pacientes que reciben tenofovir disoproxilo fumarato y Vosevi de forma concomitante se deben vigilar en cuanto a reacciones adversas relacionadas con el tenofovir disoproxilo fumarato. Consultar la Ficha Técnica de los medicamentos que contienen tenofovir disoproxilo fumarato para obtener recomendaciones acerca de la monitorización renal (ver sección 4.4).				
Efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxilo fumarato (600/200/300 mg una vez al día) <sup>g</sup> + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) <sup>f, h</sup>  (Inducción de las CYP)	Solo se ha estudiado la interacción con sofosbuvir/velpatasvir <i>Previsto:</i> ↓ Voxilaprevir				Se desaconseja la administración concomitante de Vosevi con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato (ver sección 4.4).
	<i>Observados</i>				
	Efavirenz	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↑ 1,38 (1,1 4, 1,67 )	↔		

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>	
	Velpatasvir	↓ 0,53 (0,43, 0,64)	↓ 0,47 (0,39, 0,57)	↓ 0,43 (0,36, 0,52)	
Emtricitabina/rilpivirina/ tenofovir alafenamida (200/25/25 mg una vez al día) <sup>i</sup> + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg una vez al día) + voxilaprevir (100 mg una vez al día) <sup>f</sup>	<i>Observados</i>	↔	↔	↔	No es preciso ajustar la dosis de Vosevi ni la de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamida.
	Rilpivirina	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↔	↔	
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
	Voxilaprevir	↔	↔	↔	

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>	
<b>FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VIH</b>					
Atazanavir potenciado con ritonavir (300 + 100 mg en una sola dosis) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg en una sola dosis) <sup>f</sup>  (Inhibición de la PTAO1B, la gpP y la CYP3A)	No se ha estudiado el efecto sobre la exposición a atazanavir ni ritonavir.  <i>Previsto:</i> ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir				Se espera que la administración concomitante de Vosevi con atazanavir aumente la concentración de voxilaprevir. No se recomienda la administración concomitante de Vosevi con pautas que contengan atazanavir.
	<i>Observados</i> :				
	Sofosbuvir	↑ 1,29 (1,09, 1,52)	↑ 1,40 (1,25, 1,57)		
	Velpatasvir	↑ 1,29 (1,07, 1,56)	↑ 1,93 (1,58, 2,36)		
Voxilaprevir	↑ 4,42 (3,65, 5,35)	↑ 4,31 (3,76, 4,93)			
Darunavir potenciado con ritonavir (800 + 100 mg una vez al día) + emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato (200/300 mg una vez al día) <sup>k</sup> + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	<i>Observados</i> :	↔	↔	↓ 0,66 (0,58, 0,7)	No es preciso ajustar la dosis de Vosevi, de darunavir (potenciado con ritonavir) ni de emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>	
(400/100/100 mg una vez al día) + voxilaprevir (100 mg una vez al día) <sup>f</sup>  (Inhibición de la PTAO1B, la gpP y la CYP3A)				4)	
	Ritonavir	↑ 1,60 (1,4 7, 1,75 )	↑ 1,45 (1,3 5, 1,57 )	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0.70 (0.6 2, 0,78 )	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
	Voxilaprevir	↑ 1,72 (1,5 1, 1,97 )	↑ 2,43 (2,1 5, 2,75 )	↑ 4,0 0 (3,4 4, 4,6 5)	
Lopinavir  (Inhibición de la PTAO1B)	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↔ Lopinavir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↑ Voxilaprevir				No se recomienda la administración concomitante de Vosevi con pautas que contengan lopinavir.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>	
<b>FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA INTEGRASA</b>					
Raltegravir (400 mg dos veces al día) <sup>l</sup> + emtricitabina/ tenofovir disoproxilo fumarato (200/300 mg una vez al día) <sup>k</sup> + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) <sup>f, h</sup>	Solo se ha estudiado la interacción con sofosbuvir/velpatasvir <i>Previsto:</i> ↔ Voxilaprevir				No es necesario ajustar la dosis de Vosevi, raltegravir o emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato.
	<i>Observados</i>				
	Raltegravir	↔	↔	↓ 0,7 9 (0,4 2, 1,4 8)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>	
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida fumarato (150/150/200/10 mg una vez al día) <sup>m</sup> + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg una vez al día) + voxilaprevir (100 mg una vez al día) <sup>f</sup>  (Inhibición de la PTAO1B, la gpP/PRCM y la CYP3A)	Observados : Elvitegravir	↔	↔	↑ 1,3 2 (1,1 7, 1,4 9)	No es preciso ajustar la dosis de Vosevi ni la de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida fumarato.
	Cobicistat	↔	↑ 1,50 (1,4 4, 1,58 )	↑ 3,5 0 (3,0 1, 4,0 7)	
	Tenofovir	↓ 0,79 (0,6 8, 0,92 )	↔		
	Sofosbuvir	↑ 1,27 (1,0 9, 1,48 )	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1,4 6 (1,3 0, 1,6 4)	
	Voxilaprevir	↑	↑	↑	

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>	
		1,92 (1,6 3, 2,26 )	2,71 (2,3 0, 3,19 )	4,5 0 (3,6 8, 5,5 0)	
Dolutegravir (50 mg una vez al día) + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) <sup>h</sup>	Solo se ha estudiado la interacción con sofosbuvir/velpatasvir <i>Previsto:</i> ↔ Voxilaprevir				No es preciso ajustar la dosis de Vosevi ni la de dolutegravir.
	<i>Observados</i> :				
	Dolutegravir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>	
<b>SUPLEMENTOS A BASE DE PLANTAS</b>					
Hierba de San Juan  (Inducción de la gpP y de las CYP)	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Vosevi está contraindicado con la hierba de San Juan (ver sección 4.3).
<b>INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA</b>					
Rosuvastatina	No se ha estudiado el efecto sobre sofosbuvir, velpatasvir ni voxilaprevir. <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Vosevi está contraindicado con rosuvastatina (ver sección 4.3).
Rosuvastatina (10 mg en una sola dosis) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg una vez al día) + voxilaprevir (100 mg una vez al día) <sup>f</sup>  (Inhibición de PTAO1B y PRCM)	<i>Observados</i> : Rosuvastatina	↑ 18,9 (16,2,22,0)	↑ 7,4 (6,7,8,2)		
Pravastatina	No se ha estudiado el efecto sobre sofosbuvir, velpatasvir ni voxilaprevir. <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Pravastatina puede administrarse con Vosevi en una dosis que no supere a la de pravastatina 40 mg.
Pravastatina (40 mg en una sola dosis) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg una vez al día) + voxilaprevir (100 mg una vez al día) <sup>f</sup>	<i>Observados</i> : Pravastatina	↑ 1,89 (1,53,2,34)	↑ 2,16 (1,79,2,60)		

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>	
(Inhibición de PTAO1B)		)	)		
Otras estatinas (Inhibición de la PTAO1B)	No se ha estudiado el efecto sobre atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina ni simvastatina.				No se pueden descartar interacciones con otros inhibidores de HMG-CoA reductasa. No se recomienda la administración concomitante con Vosevi.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>	
<b>ANALGÉSICOS NARCÓTICOS</b>					
Metadona	Solo se ha estudiado la interacción con sofosbuvir <i>Previsto:</i> ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				No es preciso ajustar la dosis de Vosevi ni la de metadona.
Metadona (tratamiento de mantenimiento con metadona [30 a 130 mg al día]) + sofosbuvir (400 mg una vez al día) <sup>f</sup>	<i>Observados</i> :	↔	↔	↔	
	R-metadona	↔	↔	↔	
	S-metadona	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,30 (1,0 0, 1,69 )		
<b>INMUNODEPRESORES</b>					
Ciclosporina (600 mg en una sola dosis) <sup>f</sup> + sofosbuvir (400 mg en una sola dosis) <sup>e</sup>  (Inhibición de la PTAO1B, la gpP o la PRCM)	<i>Observados</i> :	↔	↔		No se recomienda la administración concomitante de Vosevi con ciclosporina.
	Ciclosporina	↔	↔		
	Sofosbuvir	↑ 2,54 (1,8 7, 3,45 )	↑ 4,53 (3,2 6, 6,30 )		
Ciclosporina (600 mg en una sola dosis) <sup>e</sup> + velpatasvir (100 mg en una sola dosis) <sup>f</sup>	Ciclosporina	↔	↓ 0.88 (0.7 8, 1.0)		
	Velpatasvir	↑	↑		

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>	
		1.56 (1,2 2, 2,01 )	2.03 (1,5 1, 2,71 )		
Ciclosporina (600 mg en una sola dosis) <sup>e</sup> + voxilaprevir (100 mg en una sola dosis) <sup>f</sup>	Ciclosporina	↔	↔		
	Voxilaprevir	↑ 19,0 (14, 1, 25,6 )	↑ 9,4 (7,4, 12,0 )		
Tacrólimus	No se ha estudiado el efecto sobre la exposición a velpatasvir ni a voxilaprevir. <i>Previsto:</i> ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				No es preciso ajustar la dosis de Vosevi ni la de tacrólimus.
Tacrólimus (5 mg en una sola dosis) <sup>e</sup> + sofosbuvir (400 mg en una sola dosis) <sup>f</sup>	<i>Observados</i> : Tacrólimus	↓ 0,73 (0,5 9, 0,90 )	↑ 1,09 (0,8 4, 1,40 )		
	Sofosbuvir	↓ 0,97 (0,6 5, 1,43 )	↑ 1,13 (0,8 1, 1,57 )		

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>	
<b>ANTICONCEPTIVOS ORALES</b>					
Norgestimato/etinil estradiol (norgestimato 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etinil estradiol 0,025 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg una vez al día) + voxilaprevir (100 mg una vez al día) <sup>f</sup>	Observados : Norelgestromina	↔	↔	↔	Vosevi está contraindicado con medicamentos que contienen etinil estradiol (ver sección 4.3). Se deben considerar métodos anticonceptivos alternativos (p. ej., métodos no hormonales o anticoncepción con progestina solamente).
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Etinil estradiol	↔	↔	↔	
<b>ESTIMULANTES</b>					
Modafinilo  (Inducción de la gpP y de las CYP)	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↔ Modafinilo ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				No se recomienda la administración concomitante de Vosevi con modafinilo (ver sección 4.4).

- a. Cociente de medias (IC del 90 %) de la farmacocinética de los medicamentos administrados de forma concomitante con los medicamentos del ensayo solos o combinados. Ausencia de efecto = 1,00.
- b. Todos los estudios de interacciones se realizaron en voluntarios sanos.
- c. Límite inferior de ausencia de interacción farmacocinética del 70 %.
- d. Estos son medicamentos dentro de una clase donde se pudieron predecir interacciones similares.
- e. Límites de bioequivalencia/equivalencia del 80-125 %.
- f. Límites de ausencia de interacción farmacocinética del 70-143 %.
- g. Administrado como efavirenz, emtricitabina y tenofovir DF- combinación de dosis fijas.
- h. Administrado como sofosbuvir, velpatasvir, combinación de dosis fijas.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- i. Administrado como emtricitabina, rilpiviravina y tenofovir alafenamida, combinación de dosis fijas.
- k. Administrado como emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato, combinación de dosis fijas.
- l. Límites de ausencia de interacción farmacocinética del 50-200 %.
- m. Administrado como elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida, combinación de dosis fijas.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Vosevi debe ser iniciado y controlado por un médico con experiencia en el tratamiento de los pacientes con infección por el VHC.

Posología

La dosis recomendada de Vosevi es de una tableta administrada por vía oral una vez al día, acompañada de alimento.

La duración recomendada del tratamiento para todos los genotipos del VHC se muestra en la tabla 1.

Tabla 1: Duración recomendada del tratamiento con Vosevi para todos los genotipos del VHC

Población de pacientes	Duración del tratamiento
Pacientes no tratados previamente con AAD y sin cirrosis	8 semanas
Pacientes no tratados previamente con AAD y con cirrosis compensada	12 semanas  Se puede considerar la duración de 8 semanas en pacientes infectados por el genotipo 3 (ver sección 5.1)
Pacientes tratados previamente con AAD* sin cirrosis o pacientes con cirrosis compensada	12 semanas

AAD: fármaco antiviral de acción directa

\* En ensayos clínicos, pacientes previamente tratados con AAD, fueron expuestos a combinaciones de los siguientes medicamentos: daclatasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprevir, ledipasvir, ombitasvir, paritaprevir, sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir (administrado con sofosbuvir y velpatasvir durante menos de 12 semanas).

Acta No. 13 de 2019 SEMNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Dosis omitidas

Si se omite una dosis de Vosevi y no han transcurrido 18 horas desde la hora habitual de administración, se debe indicar a los pacientes que tomen la tableta lo antes posible y a continuación los pacientes deben tomar la siguiente dosis a la hora habitual. Si han transcurrido más de 18 horas, se debe indicar entonces a los pacientes que esperen y tomen la siguiente dosis de Vosevi a la hora habitual. Se debe indicar a los pacientes que no tomen una dosis doble de Vosevi.

Se debe indicar a los pacientes que, si presentan vómitos en las 4 horas siguientes a la administración, deben tomar otra tableta de Vosevi. Si los vómitos aparecen cuando han pasado más de 4 horas después de la administración, no es necesario tomar más Vosevi.

#### Pacientes de edad avanzada

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

#### Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de Vosevi en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se han evaluado ni la seguridad ni la eficacia de Vosevi en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o nefropatía terminal (NT) que precisan hemodiálisis.

#### Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de Vosevi en los pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh-Turcotte [CPT]). No se recomienda Vosevi en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (clases B o C de CPT).

#### Población pediátrica

No se han establecido todavía la seguridad ni la eficacia de Vosevi en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019002973 emitido mediante Acta No. 01 de 2019, numeral 3.1.1.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inseto versión CO-JUN18-EU-JUL17, allegado mediante radicado No. 20181233319
- Información para prescribir versión CO-JUN18-EU-JUL17, allegado mediante radicado No. 20181233319

**CONCEPTO:** Una vez analizados los argumentos del interesado al auto emitido, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado ha dado respuesta satisfactoria a las inquietudes planteadas de seguridad y eficacia mediante Acta No. 01 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.4., por lo que recomienda la aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia:

**Composición:**

**Cada tableta recubierta contiene:**

**100mg de Voxilaprevir + 100mg de Velpatasvir + 400mg de Sofosbuvir**

**Forma farmacéutica:**

**Tableta recubierta**

**Indicaciones:**

**Vosevi está indicado para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) en adultos.**

**Contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.**

**Uso concomitante con medicamentos que son inductores fuertes de la glucoproteína P (gpP) y/o inductores fuertes del citocromo P450 (CYP); p. ej., rifampicina, rifabutina, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], carbamazepina, fenobarbital y fenitoína).**

**Uso concomitante con rosuvastatina o con dabigatrán etexilato.**

**Uso concomitante con medicamentos que contienen etinilestradiol, como los anticonceptivos orales combinados o los anillos vaginales anticonceptivos.**

**Precauciones y advertencias:**

**Bradicardia intensa y bloqueo cardíaco**

**Se han observado casos de bradicardia intensa y bloqueo cardíaco cuando sofosbuvir utilizado en combinación con otro AAD se utiliza junto con amiodarona, con o sin otros**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



medicamentos para disminuir la frecuencia cardíaca. El mecanismo no está establecido.

El uso concomitante de amiodarona fue limitado durante el desarrollo clínico de sofosbuvir asociado a AAD. Los casos son potencialmente mortales, por lo que la amiodarona solo se debe administrar a pacientes que toman Vosevi cuando no se toleren o estén contraindicados otros tratamientos antiarrítmicos alternativos.

Si el uso concomitante de amiodarona se considera necesario, se recomienda una estrecha vigilancia de los pacientes cuando se inicie la administración de Vosevi. Los pacientes con alto riesgo de bradiarritmia se deben monitorizar de forma continua durante 48 horas en un entorno clínico adecuado.

Debido a la prolongada semivida de la amiodarona, también se debe monitorizar adecuadamente a aquellos pacientes que hayan dejado de tomar amiodarona pocos meses antes y vayan a comenzar el tratamiento con Vosevi.

A todos los pacientes que reciben Vosevi en combinación con amiodarona, con o sin otros medicamentos para disminuir la frecuencia cardíaca, se les debe indicar cuáles son los síntomas de bradicardia y bloqueo cardíaco, e indicarles que acudan urgentemente al médico si experimentan dichos síntomas.

#### **Coinfección por los VHC y VHB**

No se dispone de datos sobre el uso de Vosevi en pacientes coinfectados por VHC y VHB. Se han notificado casos de reactivación del VHB durante el tratamiento con AAD o después, algunos de ellos mortales. Debe hacerse un cribado del VHB en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento. Los pacientes coinfectados por los VHC y VHB corren riesgo de reactivación del VHB, por lo que deben ser vigilados y tratados de conformidad con las directrices clínicas vigentes.

#### **Insuficiencia hepática**

No es necesario ajustar la dosis de Vosevi en los pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de CPT). No se recomienda Vosevi en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (clases B o C de CPT).

#### **Pacientes receptores de trasplante hepático**

No se han evaluado la seguridad ni la eficacia de Vosevi en el tratamiento de la infección por el VHC en pacientes receptores un trasplante hepático. El tratamiento con Vosevi de conformidad con la posología recomendada, se debe basar en una evaluación de los posibles beneficios y riesgos para cada paciente en concreto.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### **Uso con inductores moderados de la gpP o de las CYP**

Los medicamentos que son inductores moderados de la gpP o de las CYP (p. ej., oxcarbazepina, rifapentina, modafinilo o efavirenz) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir, velpatasvir y/o voxilaprevir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Vosevi. No se recomienda la administración concomitante de dichos medicamentos con Vosevi.

#### **Uso con inhibidores potentes de PTAOB1**

Los medicamentos que son inhibidores potentes de PTAOB1 (p. ej., ciclosporina) pueden aumentar sustancialmente la concentración plasmática de voxilaprevir, cuya seguridad no ha sido establecida. No se recomienda la administración concomitante de inhibidores potentes de PTAOB1 con Vosevi.

#### **Uso con ciertas pautas terapéuticas antirretrovirales contra el VIH**

Vosevi ha demostrado aumentar la exposición al tenofovir cuando se usa junto con una pauta terapéutica contra el VIH que contiene tenofovir disoproxilo fumarato y un potenciador farmacocinético (ritonavir o cobicistat). No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxilo fumarato en el marco de Vosevi y un potenciador farmacocinético. Se deben contemplar los riesgos y beneficios potenciales asociados a la administración concomitante de Vosevi con la tableta combinada a dosis fija que contiene elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato o tenofovir disoproxilo fumarato administrado de forma conjunta con un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado (p. ej. darunavir), especialmente en pacientes con mayor riesgo de disfunción renal. Los pacientes que reciben Vosevi de forma concomitante con elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato o con tenofovir disoproxilo fumarato y un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado requieren una vigilancia especial en cuanto a reacciones adversas relacionadas con el tenofovir. Consultar la Ficha Técnica del tenofovir disoproxilo fumarato, emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato o elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato para obtener recomendaciones acerca de la monitorización renal.

#### **Excipientes**

Vosevi contiene lactosa; los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### **Reacciones adversas:**

##### **Resumen del perfil de seguridad**

La evaluación de la seguridad de Vosevi se basó en los datos de ensayos clínicos de fases 2 y 3, en los que 1543 pacientes recibieron sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir o sofosbuvir/velpatasvir + voxilaprevir durante 8 o 12 semanas.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El porcentaje de pacientes que suspendieron permanentemente el tratamiento debido a reacciones adversas fue del 0,1 % para los pacientes que recibieron sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir durante 8 semanas. No hubo pacientes tratados con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir durante 12 semanas que dejaran de recibir el tratamiento permanentemente debido a reacciones adversas.

A continuación, se enumeran las reacciones adversas, clasificadas según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen así: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); o poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ).

Tabla 3: Reacciones adversas a medicamentos identificadas con Vosevi

Frecuencia	Reacción adversa a fármaco
<b>Trastornos del sistema nervioso:</b>	
Muy frecuentes	Cefalea
<b>Trastornos gastrointestinales:</b>	
Muy frecuentes	diarrea, náuseas
Frecuentes	dolor abdominal, disminución del apetito, vómitos
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</b>	
Poco frecuentes	erupción
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:</b>	
Frecuentes	mialgia
Poco frecuentes	calambres musculares
<b>Exploraciones complementarias de laboratorio:</b>	
Frecuentes	aumento de la bilirrubina total

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### Arritmias cardíacas

Se han observado casos de bradicardia intensa y bloqueo cardíaco cuando sofosbuvir utilizado en combinación con otro antiviral de acción directa se utiliza junto con amiodarona u otros medicamentos para disminuir la frecuencia cardíaca.

### Resultados de laboratorio anómalos

#### Bilirrubina total

En los ensayos de fase 3 se observaron aumentos de la bilirrubina total menores o iguales a 1,5 x LSN en el 4 % de los pacientes sin cirrosis y en el 10 % de los pacientes con cirrosis compensada, debido a la inhibición de las PTAO1B1 y PTAO1B3 por

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**voxilaprevir. Los niveles totales de bilirrubina disminuyeron tras finalizar el tratamiento con Vosevi.**

#### **Interacciones:**

**Dado que Vosevi contiene sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir, toda interacción que se haya identificado de forma individual con estos principios activos se puede producir con Vosevi.**

#### **Interacciones farmacocinéticas**

##### **Posibilidad de que Vosevi afecte a otros medicamentos**

**Velpatasvir y voxilaprevir son inhibidores de los transportadores de fármacos gpP, de la proteína de resistencia de cáncer de mama (PRCM) y de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (PTAO) 1B1 y PTAO1B3. La administración concomitante de Vosevi con medicamentos que son sustratos de estos transportadores puede aumentar la exposición a dichos medicamentos. Están contraindicados los medicamentos que sean sustratos sensibles de estos transportadores y cuyas concentraciones plasmáticas elevadas se asocien a acontecimientos graves (ver tabla 2). Dabigatrán etexilato (sustrato de la gpP) y rosuvastatina (sustrato de PTAO1B y de BCRP) están contraindicados.**

##### **Posibilidad de que otros medicamentos afecten a Vosevi**

**Sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevil son sustratos de los transportadores de fármacos gpP y PRCM. Velpatasvir y voxilaprevir son sustratos de los transportadores de fármacos PTAO1B1 y PTAO1B3. *In vitro*, se observó un recambio metabólico lento del velpatasvir principalmente por CYP2B6, CYP2C8 y CYP3A4, y del voxilaprevir principalmente por CYP3A4.**

#### **Medicamentos que pueden reducir la exposición plasmática de Vosevi**

**Los medicamentos que son inductores potentes de la gpP o inductores potentes de las CYP2B6, CYP2C8 o CYP3A4 (p. ej., rifampicina, rifabutina, hierba de San Juan, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir, velpatasvir y/o voxilaprevir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Vosevi. El uso de dichos medicamentos con Vosevi está contraindicado.**

**Los medicamentos que son inductores moderados de la gpP o de las CYP (p. ej., oxcarbazepina, rifapentina, modafinilo o efavirenz) pueden reducir la concentración plasmática de sofosbuvir, velpatasvir y/o voxilaprevir, con la consiguiente disminución**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



del efecto terapéutico de Vosevi. No se recomienda la administración concomitante de dichos medicamentos con Vosevi.

#### Medicamentos que pueden aumentar la exposición plasmática de Vosevi

La administración concomitante con medicamentos que inhiben la gpP o la PRCM puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir, velpatasvir o voxilaprevir. Los medicamentos que inhiben la PTAO1B, CYP2B6, CYP2C8 o CYP3A4 puede aumentar la concentración plasmática de velpatasvir o la de voxilaprevir. No se recomienda la administración de inhibidores potentes de la PTAO1B (p. ej., ciclosporina) con Vosevi. No se prevén interacciones medicamentosas clínicamente significativas con Vosevi mediadas por inhibidores de la gp-P, PRCM e inhibidores de CYP. Vosevi se puede administrar de forma concomitante con los inhibidores de la gpP, PRCM y CYP.

#### Interacciones farmacodinámicas

##### Pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K

Dado que la función hepática puede cambiar durante el tratamiento con Vosevi, se recomienda un estrecho seguimiento de los valores del IIN (Índice Internacional Normalizado).

##### Pacientes tratados con medicamentos que contienen etinil estradiol

El uso concomitante con medicamentos que contienen etinil estradiol puede aumentar el riesgo de elevaciones de la alanina aminotransferasa (ALT), y está contraindicado.

#### Interacciones entre Vosevi y otros medicamentos

En la tabla 2 se facilita una lista de las interacciones medicamentosas establecidas o que pueden ser clínicamente significativas (donde el intervalo de confianza [IC] del 90 % del cociente de las medias geométricas de mínimos cuadrados [MGMC] estuvo dentro “↔”, se extendió por encima “↑”, o se extendió por debajo “↓” de los límites de interacción predeterminados). Las interacciones medicamentosas descritas se basan en ensayos realizados con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, o con sus componentes (sofosbuvir, velpatasvir y/o voxilaprevir), o son interacciones medicamentosas previstas que pueden ocurrir con Vosevi. La tabla no es totalmente incluyente.

#### Tabla 2: Interacciones entre Vosevi y otros medicamentos

Acta No. 13 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>			Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	$C_{máx}$	$\frac{AU}{C}$ $C_{mín}$	
<b>MEDICAMENTOS REDUCTORES DE LA ACIDEZ</b>				
<b>Antiácidos</b>				
P. ej.: hidróxido de aluminio o magnesio; carbonato de calcio  (El aumento del pH gástrico reduce la solubilidad de velpatasvir)	Interacción no estudiada. <b>Previsto:</b> ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir			Se recomienda dejar un intervalo de separación de 4 horas entre la administración del antiácido y la de Vosevi.
<b>Antagonistas de los receptores de H<sub>2</sub></b>				
Famotidina (40 mg en dosis única) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg en dosis única) <sup>c</sup>  Famotidina administrada simultáneamente con Vosevi  Cimetidina <sup>d</sup> Nizatidina <sup>d</sup> Ranitidina <sup>d</sup>  (El aumento del pH gástrico reduce la solubilidad de velpatasvir)	<b>Observados:</b> Sofosbuvir	↔	↔	Los antagonistas de los receptores de H <sub>2</sub> se pueden administrar simultáneamente o de forma escalonada con Vosevi, a una dosis que no supere unos niveles posológicos similares a famotidina 40 mg dos veces al día.
	Velpatasvir	↔	↔	
	Voxilaprevir	↔	↔	

Acta No. 13 de 2019 SEMNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>			Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	$C_{max}$	AUC	
<b>Famotidina (40 mg en dosis única) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/ 100 mg en dosis única)<sup>c</sup></b>  <b>Famotidina administrada 12 horas antes que Vosevi</b>  <b>(El aumento del pH gástrico reduce la solubilidad de velpatasvir)</b>	<b>Observados:</b> <b>Sofosbuvir</b>	↔	↔	
	<b>Velpatasvir</b>	↔	↔	
	<b>Voxilaprevir</b>	↔	↔	

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>			Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	$C_{máx}$	$\frac{AU}{C}$	
<b>Inhibidores de la bomba de protones</b>				
<p>Omeprazol (20 mg una vez al día) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg en una sola dosis)<sup>c</sup></p> <p>Omeprazol administrado 2 horas antes que Vosevi</p> <p>Lansoprazol<sup>d</sup></p> <p>Rabeprazol<sup>d</sup></p> <p>Pantoprazol<sup>d</sup></p> <p>Esomeprazol<sup>d</sup></p> <p>(El aumento del pH gástrico reduce la solubilidad de velpatasvir)</p>	<p><b>Observados:</b></p> <p><b>Sofosbuvir</b></p>	<p>↓</p> <p>0,77 (0,65, 0,91)</p>	<p>↓</p> <p>0,73 (0,67, 0,79)</p>	<p>Los inhibidores de la bomba de protones pueden administrarse con Vosevi en una dosis que no supere a la equivalente a omeprazol 20 mg.</p>
	Velpatasvir	<p>↓</p> <p>0,43 (0,38, 0,49)</p>	<p>↓</p> <p>0,46 (0,41, 0,52)</p>	
	Voxilaprevir	<p>↓</p> <p>0,76 (0,69, 0,85)</p>	<p>↔</p>	
		<p>↔</p>	<p>↔</p>	
<p>Omeprazol (20 mg una vez al día) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg en una sola dosis)<sup>c</sup></p> <p>Omeprazol administrado 4 horas después que Vosevi</p> <p>(El aumento del pH gástrico reduce la solubilidad de</p>	<p><b>Observados:</b></p> <p><b>Sofosbuvir</b></p>	<p>↔</p>	<p>↔</p>	
	Velpatasvir	<p>↓</p> <p>0,49 (0,43, 0,55)</p>	<p>↓</p> <p>0,49 (0,43, 0,55)</p>	

Acta No. 13 de 2019 SEMNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>			Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	$C_{max}$	$\frac{AU}{C}$	
velpatasvir)	Voxilaprevir	↔	↔	

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>			Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	$C_{máx}$	$\frac{AU}{C}$	
<b>ANTIARRÍTMICOS</b>				
Amiodarona	Interacción no estudiada. Se desconoce el efecto sobre las concentraciones de amiodarona, voxilaprevir, velpatasvir y sofosbuvir.			Usar solo si no hay otra alternativa disponible. Se recomienda una estrecha vigilancia si este medicamento se administra junto con Vosevi.
Digoxina	Solo se ha estudiado la interacción con velpatasvir. <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Voxilaprevir			La administración concomitante de Vosevi con digoxina puede aumentar la concentración de digoxina. Es preciso actuar con precaución, y se recomienda vigilar la concentración terapéutica de digoxina.
Digoxina (0,25 mg en una sola dosis) <sup>e</sup> + velpatasvir (100 mg en una sola dosis)  (Inhibición de la gpP)	No se ha estudiado el efecto sobre velpatasvir <i>Previsto:</i> ↔ Velpatasvir  <i>Observados:</i> Digoxina      ↑ 1,88 (1,71, 2,08)      ↑ 1,34 (1,13, 1,60)			

Acta No. 13 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>			Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi				
	Activo	$C_{máx}$	$\frac{AU}{C}$		$C_{mín}$			
<b>ANTICOAGULANTES</b>								
Dabigatrán etexilato (75 mg en una sola dosis) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg en una sola dosis) + voxilaprevir (100 mg en una sola dosis) <sup>f</sup>  (Inhibición de la gpP)	<p>No se ha estudiado el efecto sobre las concentraciones de sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir</p> <p><b>Previsto:</b></p> <p>↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir</p> <p><b>Observados:</b></p> <table border="1"> <tr> <td>Dabigatrán</td> <td>↑ 2,87 (2,61, 3,15)</td> <td>↑ 2,61 (2,41, 2,82)</td> <td></td> </tr> </table>			Dabigatrán	↑ 2,87 (2,61, 3,15)	↑ 2,61 (2,41, 2,82)		Vosevi está contraindicado con dabigatrán etexilato.
Dabigatrán	↑ 2,87 (2,61, 3,15)	↑ 2,61 (2,41, 2,82)						
Edoxabán  (Inhibición de la PTAO1B1)	<p>Interacción no estudiada.</p> <p><b>Previsto:</b></p> <p>↑ Edoxabán (metabolito activo)</p> <p>↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir</p>			No se recomienda la administración conjunta de Vosevi y edoxabán. Si fuera necesario utilizar un inhibidor directo del factor Xa, pueden considerarse apixabán o rivaroxabán.				
Antagonistas de la vitamina K  (Se observan cambios de la función hepática durante el tratamiento con Vosevi).	No se ha estudiado la interacción			Se recomienda una vigilancia estrecha de la IIN cuando Vosevi se administra de forma concomitante con todos los antagonistas de la vitamina K.				

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>			Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	$C_{máx}$	$\frac{AU}{C}$	
<b>ANTIÉPILEPTICOS</b>				
Fenitoína Fenobarbital  (Inducción de la gpP y de las CYP)	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir			Vosevi está contraindicado con fenobarbital y fenitoína.
Carbamazepina  (Inducción de la gpP y de las CYP)	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir			Vosevi está contraindicado con carbamazepina.
<b>ANTIFÚNGICOS</b>				
Ketoconazol  (Inhibición de la gpP y de la CYP3A)	Solo se ha estudiado la interacción con velpatasvir <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir ↑ Voxilaprevir			No es preciso ajustar la dosis de Vosevi ni la de ketoconazol.
Ketoconazol (200 mg dos veces al día) + velpatasvir (100 mg en una sola dosis) <sup>f</sup>  Itraconazol <sup>d</sup> Posaconazol <sup>d</sup> Isavuconazol <sup>d</sup>  (Inhibición de la gpP y de la CYP3A)	No se ha estudiado el efecto sobre la exposición del ketoconazol. <i>Previsto:</i> ↔ Ketoconazol  <i>Observado</i> s: Velpatasvir			
		↑ 1,29 (1,0 2, 1,64 )	↑ 1,71 (1,3 5, 2,18 )	

Acta No. 13 de 2019 SEMNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	$C_{máx}$	AUC	$C_{mín}$	
Voriconazol (Inhibición de la CYP3A)	Solo se ha estudiado la interacción con voxilaprevir. <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir ↑ Velpatasvir				No es preciso ajustar la dosis de Vosevi ni la de voriconazol.
Voriconazol (200 mg dos veces al día) + voxilaprevir (100 mg en una sola dosis) <sup>f</sup>	<i>Observados:</i> Voxilaprevir	↔	↑ 1,84 (1,66, 2,03)		

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>			Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	$C_{máx}$	$\frac{AU}{C}$	
<b>ANTIMICOBACTERIANOS</b>				
Rifampicina (en una sola dosis)  (Inhibición de PTA01B)	Solo se ha estudiado la interacción con velpatasvir y voxilaprevir.  <i>Previsto:</i> ↔ Rifampicina ↔ Sofosbuvir			Vosevi está contraindicado con rifampicina.
Rifampicina (600 mg en una sola dosis) + velpatasvir (100 mg en una sola dosis) <sup>f</sup>	<i>Observados:</i> Velpatasvir	↑ 1,28 (1,05, 1,56)	↑ 1,46 (1,17, 1,83)	
Rifampicina (600 mg en una sola dosis) + voxilaprevir (100 mg en una sola dosis) <sup>f</sup>	Voxilaprevir	↑ 11,10 (8,23, 14,98)	↑ 7,91 (6,20, 10,09)	
Rifampicina (varias dosis)  (Inducción de la gpP y de las CYP)	No se ha estudiado el efecto sobre la exposición a rifampicina.  <i>Previsto:</i> ↔ Rifampicina			
Rifampicina (600 mg una vez al día) + sofosbuvir (400 mg en una sola dosis) <sup>f</sup>	<i>Observados:</i> Sofosbuvir	↓ 0,23 (0,19, 0,29)	↓ 0,28 (0,24, 0,32)	

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
		)	)		
Rifampicina (600 mg una vez al día) + velpatasvir (100 mg en una sola dosis) <sup>f</sup>	Velpatasvir	↓ 0,29 (0,23, 0,37)	↓ 0,18 (0,15, 0,22)		
Rifampicina (600 mg una vez al día) + voxilaprevir (100 mg en una sola dosis) <sup>f</sup>	Voxilaprevir	↔	↓ 0,27 (0,23, 0,31)		
Rifabutina Rifapentina  (Inducción de la gpP y de las CYP)	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Vosevi está contraindicado con rifabutina.  No se recomienda la administración concomitante de Vosevi con rifapentina.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>			Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	$C_{máx}$ <sub>x</sub>	$\frac{AU}{C}$ <sub>n</sub>	
<b>FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA</b>				
Tenofovir disoproxilo fumarato  (Inhibición de la gpP)	Se ha demostrado que Vosevi aumenta la exposición al tenofovir (inhibición de la gpP). El aumento de la exposición al tenofovir (AUC y $C_{máx}$ ) fue del 40 % aproximadamente durante el tratamiento concomitante con Vosevi y darunavir + ritonavir + tenofovir disoproxilo fumarato/emtricitabina.  Los pacientes que reciben tenofovir disoproxilo fumarato y Vosevi de forma concomitante se deben vigilar en cuanto a reacciones adversas relacionadas con el tenofovir disoproxilo fumarato. Consultar la Ficha Técnica de los medicamentos que contienen tenofovir disoproxilo fumarato para obtener recomendaciones acerca de la monitorización renal.			
Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato (600/200/300 mg una vez al día) <sup>g</sup> + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) <sup>f, h</sup>  (Inducción de las CYP)	Solo se ha estudiado la interacción con sofosbuvir/velpatasvir <b>Previsto:</b> ↓ Voxilaprevir			Se desaconseja la administración concomitante de Vosevi con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato.
	<b>Observados:</b>	↔	↔	
	<b>Efavirenz</b>	↔	↔	
	<b>Sofosbuvir</b>	↑ 1,38 (1,14, 1,67)	↔	

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>			Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi	
	Activo	$C_{máx}$	AUC C		$C_{mín}$
	Velpatasvir	↓ 0,53 (0,43, 0,64)	↓ 0,47 (0,39, 0,57)	↓ 0,43 (0,36, 0,52)	
Emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamida (200/25/25 mg una vez al día) <sup>i</sup> + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg una vez al día) + voxilaprevir (100 mg una vez al día) <sup>f</sup>	<b>Observados:</b>	↔	↔	↔	No es preciso ajustar la dosis de Vosevi ni la de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamida.
	Rilpivirina	↔	↔		
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
	Voxilaprevir	↔	↔	↔	

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C <sub>má</sub> <sub>x</sub>	AU C	C <sub>mí</sub> <sub>n</sub>	
<b>FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VIH</b>					
Atazanavir potenciado con ritonavir (300 + 100 mg en una sola dosis) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg en una sola dosis) <sup>f</sup>  (Inhibición de la PTAO1B, la gpP y la CYP3A)	No se ha estudiado el efecto sobre la exposición a atazanavir ni ritonavir.  <i>Previsto:</i> ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir				Se espera que la administración concomitante de Vosevi con atazanavir aumente la concentración de voxilaprevir. No se recomienda la administración concomitante de Vosevi con pautas que contengan atazanavir.
	<i>Observados:</i> Sofosbuvir	↑ 1,29 (1,09, 1,52)	↑ 1,40 (1,25, 1,57)		
	Velpatasvir	↑ 1,29 (1,07, 1,56)	↑ 1,93 (1,58, 2,36)		
	Voxilaprevir	↑ 4,42 (3,65, 5,35)	↑ 4,31 (3,76, 4,93)		
Darunavir potenciado con ritonavir (800 + 100 mg una vez al día) + emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato (200/300 mg una vez al día) <sup>k</sup> + sofosbuvir/	<i>Observados:</i> Darunavir	↔	↔	↓ 0,66 (0,58,	No es preciso ajustar la dosis de Vosevi, de darunavir (potenciado con ritonavir) ni de emtricitabina/tenofovir disoproxilo

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>			Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi	
	Activo	C <sub>max</sub>	AUC		C <sub>min</sub>
<b>velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg una vez al día) + voxilaprevir (100 mg una vez al día)<sup>f</sup></b>  (Inhibición de la PTAO1B, la gpP y la CYP3A)				0,74)	fumarato.
	Ritonavir	↑ 1,60 (1,47, 1,75)	↑ 1,45 (1,35, 1,57)	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0.70 (0.62, 0,78)	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
	Voxilaprevir	↑ 1,72 (1,51, 1,97)	↑ 2,43 (2,15, 2,75)	↑ 4,00 (3,44, 4,65)	
<b>Lopinavir</b>  (Inhibición de la PTAO1B)	<b>Interacción no estudiada.</b> <i>Previsto:</i> ↔ Lopinavir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↑ Voxilaprevir			No se recomienda la administración concomitante de Vosevi con pautas que contengan lopinavir.	

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>			Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi	
	Activo	$C_{máx}$	$\frac{AU}{C}$		$C_{mín}$
<b>FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA INTEGRASA</b>					
Raltegravir (400 mg dos veces al día) <sup>l</sup> + emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato (200/300 mg una vez al día) <sup>k</sup> + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) <sup>f, h</sup>	Solo se ha estudiado la interacción con sofosbuvir/velpatasvir <b>Previsto:</b> ↔ Voxilaprevir			No es necesario ajustar la dosis de Vosevi, raltegravir o emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato.	
	<b>Observados:</b> Raltegravir	↔	↔		↓ 0,79 (0,42, 1,48)
	<b>Sofosbuvir</b>	↔	↔		
	<b>Velpatasvir</b>	↔	↔		↔

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>			Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi	
	Activo	C <sub>max</sub>	AUC		C <sub>min</sub>
<p>Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida fumarato (150/150/200/10 mg una vez al día)<sup>m</sup> + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg una vez al día) + voxilaprevir (100 mg una vez al día)<sup>f</sup></p> <p>(Inhibición de la PTAO1B, la gpP/PRCM y la CYP3A)</p>	<b>Observados:</b> Elvitegravir	↔	↔	↑ 1,32 (1,17, 1,49)	<p>No es preciso ajustar la dosis de Vosevi ni la de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida fumarato.</p>
	<b>Cobicistat</b>	↔	↑ 1,50 (1,44, 1,58)	↑ 3,50 (3,01, 4,07)	
	<b>Tenofovir</b>	↓ 0,79 (0,68, 0,92)	↔		
	<b>Sofosbuvir</b>	↑ 1,27 (1,09, 1,48)	↔		
	<b>Velpatasvir</b>	↔	↔	↑ 1,46 (1,30, 1,64)	

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>			Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi	
	Activo	$C_{máx}$	AUC		$C_{mín}$
	Voxilaprevir	↑ 1,92 (1,6 3, 2,26 )	↑ 2,71 (2,3 0, 3,19 )	↑ 4,5 0 (3,6 8, 5,5 0)	
Dolutegravir (50 mg una vez al día) + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) <sup>h</sup>	Solo se ha estudiado la interacción con sofosbuvir/velpatasvir <b>Previsto:</b> ↔ Voxilaprevir			No es preciso ajustar la dosis de Vosevi ni la de dolutegravir.	
	<b>Observados:</b> Dolutegravir	↔	↔		↔
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔		↔

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>			Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	$C_{máx}$	$\frac{AU}{C}$	
<b>SUPLEMENTOS A BASE DE PLANTAS</b>				
Hierba de San Juan  (Inducción de la gpP y de las CYP)	Interacción no estudiada. <b>Previsto:</b> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir			Vosevi está contraindicado con la hierba de San Juan.
<b>INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA</b>				
Rosuvastatina	No se ha estudiado el efecto sobre sofosbuvir, velpatasvir ni voxilaprevir. <b>Previsto:</b> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir			Vosevi está contraindicado con rosuvastatina.
Rosuvastatina (10 mg en una sola dosis) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg una vez al día) + voxilaprevir (100 mg una vez al día) <sup>f</sup>  (Inhibición de PTA01B y PRCM)	<b>Observados:</b> Rosuvastatina	↑ 18,9 (16,2, 22,0)	↑ 7,4 (6,7, 8,2)	
Pravastatina	No se ha estudiado el efecto sobre sofosbuvir, velpatasvir ni voxilaprevir. <b>Previsto:</b> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir			Pravastatina puede administrarse con Vosevi en una dosis que no supere a la de pravastatina 40 mg.
Pravastatina (40 mg en una sola dosis) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg una vez al	<b>Observados:</b> Pravastatina	↑ 1,89 (1,5	↑ 2,16 (1,7	

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>			Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	$C_{máx}$	$\frac{AU}{C}$	
día) + voxilaprevir (100 mg una vez al día) <sup>f</sup>  (Inhibición de PTAO1B)		3,2,34)	9,2,60)	
Otras estatinas  (Inhibición de la PTAO1B)	No se ha estudiado el efecto sobre atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina ni simvastatina.			No se pueden descartar interacciones con otros inhibidores de HMG-CoA reductasa. No se recomienda la administración concomitante con Vosevi.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	$C_{máx}$	AUC	$C_{mín}$	
<b>ANALGÉSICOS NARCÓTICOS</b>					
Metadona	Solo se ha estudiado la interacción con sofosbuvir <i>Previsto:</i> ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				No es preciso ajustar la dosis de Vosevi ni la de metadona.
Metadona (tratamiento de mantenimiento con metadona [30 a 130 mg al día] + sofosbuvir (400 mg una vez al día) <sup>f</sup>	<i>Observados:</i> R-metadona	↔	↔	↔	
	S-metadona	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,30 (1,00, 1,69)		
<b>INMUNODEPRESORES</b>					
Ciclosporina (600 mg en una sola dosis) <sup>f</sup> + sofosbuvir (400 mg en una sola dosis) <sup>e</sup>  (Inhibición de la PTAO1B, la gpP o la PRCM)	<i>Observados:</i> Ciclosporina	↔	↔		No se recomienda la administración concomitante de Vosevi con ciclosporina.
	Sofosbuvir	↑ 2,54 (1,87, 3,45)	↑ 4,53 (3,26, 6,30)		
Ciclosporina (600 mg en una sola dosis) <sup>e</sup> + velpatasvir (100 mg en una sola dosis) <sup>f</sup>	Ciclosporina	↔	↓ 0.88 (0.78,		

Acta No. 13 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>			Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	$C_{máx}$	AU C	
			1.0)	
	Velpatasvir	↑ 1.56 (1,2 2, 2,01 )	↑ 2.03 (1,5 1, 2,71 )	
Ciclosporina (600 mg en una sola dosis) <sup>e</sup> + voxilaprevir (100 mg en una sola dosis) <sup>f</sup>	Ciclosporina	↔	↔	
	Voxilaprevir	↑ 19,0 (14, 1, 25,6 )	↑ 9,4 (7,4 , 12,0 )	
Tacrólimus	No se ha estudiado el efecto sobre la exposición a velpatasvir ni a voxilaprevir. <i>Previsto:</i> ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir			No es preciso ajustar la dosis de Vosevi ni la de tacrólimus.
Tacrólimus (5 mg en una sola dosis) <sup>e</sup> + sofosbuvir (400 mg en una sola dosis) <sup>f</sup>	<i>Observados:</i> Tacrólimus	↓ 0,73 (0,5 9, 0,90 )	↑ 1,09 (0,8 4, 1,40 )	
	Sofosbuvir	↓ 0,97 (0,6 5, 1,43	↑ 1,13 (0,8 1, 1,57	

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	$C_{máx}$	AUC	$C_{mín}$	
<b>ANTICONCEPTIVOS ORALES</b>					
Norgestimato/etinil estradiol (norgestimato 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/ etinil estradiol 0,025 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg una vez al día) + voxilaprevir (100 mg una vez al día) <sup>f</sup>	Observados:	↔	↔	↔	Vosevi está contraindicado con medicamentos que contienen etinil estradiol. Se deben considerar métodos anticonceptivos alternativos (p. ej., métodos no hormonales o anticoncepción con progestina solamente).
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Etinil estradiol	↔	↔	↔	
<b>ESTIMULANTES</b>					
Modafinilo  (Inducción de la gpP y de las CYP)	Interacción no estudiada. <b>Previsto:</b> ↔ Modafinilo ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				No se recomienda la administración concomitante de Vosevi con modafinilo.

- a. Cociente de medias (IC del 90 %) de la farmacocinética de los medicamentos administrados de forma concomitante con los medicamentos del ensayo solos o combinados. Ausencia de efecto = 1,00.
- b. Todos los estudios de interacciones se realizaron en voluntarios sanos.
- c. Límite inferior de ausencia de interacción farmacocinética del 70 %.
- d. Estos son medicamentos dentro de una clase donde se pudieron predecir interacciones similares.
- e. Límites de bioequivalencia/equivalencia del 80-125 %.
- f. Límites de ausencia de interacción farmacocinética del 70-143 %.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- g. Administrado como efavirenz, emtricitabina y tenofovir DF- combinación de dosis fijas.
- h. Administrado como sofosbuvir, velpatasvir, combinación de dosis fijas.
- i. Administrado como emtricitabina, rilpiviravina y tenofovir alafenamida, combinación de dosis fijas.
- k. Administrado como emtricitabina, tenofovir disoproxilo fumarato, combinación de dosis fijas.
- l. Límites de ausencia de interacción farmacocinética del 50 200 %.
- m. Administrado como elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida, combinación de dosis fijas.

Vía de administración: Oral

**Dosificación y Grupo etario:**

El tratamiento con Vosevi debe ser iniciado y controlado por un médico con experiencia en el tratamiento de los pacientes con infección por el VHC.

**Posología**

La dosis recomendada de Vosevi es de una tableta administrada por vía oral una vez al día, acompañada de alimento.

La duración recomendada del tratamiento para todos los genotipos del VHC se muestra en la tabla 1.

**Tabla 1: Duración recomendada del tratamiento con Vosevi para todos los genotipos del VHC**

<b>Población de pacientes</b>	<b>Duración del tratamiento</b>
<b>Pacientes no tratados previamente con AAD y sin cirrosis</b>	<b>8 semanas</b>
<b>Pacientes no tratados previamente con AAD y con cirrosis compensada</b>	<b>12 semanas</b>  <b>Se puede considerar la duración de 8 semanas en pacientes infectados por el genotipo 3</b>
<b>Pacientes tratados previamente con AAD* sin cirrosis o pacientes con cirrosis compensada</b>	<b>12 semanas</b>

**AAD: fármaco antiviral de acción directa**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



\* En ensayos clínicos, pacientes previamente tratados con AAD, fueron expuestos a combinaciones de los siguientes medicamentos: daclatasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprevir, ledipasvir, ombitasvir, paritaprevir, sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir (administrado con sofosbuvir y velpatasvir durante menos de 12 semanas).

#### **Dosis omitidas**

Si se omite una dosis de Vosevi y no han transcurrido 18 horas desde la hora habitual de administración, se debe indicar a los pacientes que tomen la tableta lo antes posible y a continuación los pacientes deben tomar la siguiente dosis a la hora habitual. Si han transcurrido más de 18 horas, se debe indicar entonces a los pacientes que esperen y tomen la siguiente dosis de Vosevi a la hora habitual. Se debe indicar a los pacientes que no tomen una dosis doble de Vosevi.

Se debe indicar a los pacientes que, si presentan vómitos en las 4 horas siguientes a la administración, deben tomar otra tableta de Vosevi. Si los vómitos aparecen cuando han pasado más de 4 horas después de la administración, no es necesario tomar más Vosevi.

#### **Pacientes de edad avanzada**

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

#### **Insuficiencia renal**

No es necesario ajustar la dosis de Vosevi en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se han evaluado ni la seguridad ni la eficacia de Vosevi en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o nefropatía terminal (NT) que precisan hemodiálisis.

#### **Insuficiencia hepática**

No es necesario ajustar la dosis de Vosevi en los pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh-Turcotte [CPT]). No se recomienda Vosevi en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (clases B o C de CPT).

#### **Población pediátrica**

No se han establecido todavía la seguridad ni la eficacia de Vosevi en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

**Condición de venta: Venta con fórmula médica**

**Norma Farmacológica: 4.1.3.0.N30**

**Tableta Recubierta**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**100mg de Voxilaprevir + 100mg de Velpatasvir + 400mg de Sofosbuvir**

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Inserta versión CO-JUN18-EU-JUL17, allegada mediante radicado No. 20181233319 e Información para prescribir versión CO-JUN18-EU-JUL17, allegada mediante radicado No. 20181233319

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

Una vez revisada la versión 1.0 del PGR, este se considera adecuado. Por lo tanto se solicita una vez finalizados, allegar los resultados de los estudios propuestos para los riesgos:

\* Recurrencia de Carcinoma Hepatocelular

\* Aparición de Carcinoma Hepatocelular

\* Seguridad en los pacientes por VHC con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal

\* Desarrollo de resistencia.

De ser aprobada su comercialización, se solicita allegar PSUR conforme al tiempo establecido.

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

### 3.1.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

#### 3.1.2.1 PASURTA

Expediente : 20147822  
Radicado : 20181139569 / 20181240215 / 20191100340  
Fecha : 28/05/2019  
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada mL contiene 70mg de Erenumab

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Indicaciones:**

Pasurta está indicado para la profilaxis de la migraña en adultos.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes

**Precauciones y advertencias:**

Ninguna

**Reacciones adversas:**

**Resumen del perfil toxicológico**

Se agruparon los datos de dos estudios clínicos de fase III y dos estudios clínicos de fase II sobre migraña a fin de evaluar la seguridad de Pasurta en comparación con el placebo hasta 12 semanas después de haber iniciado el tratamiento.

Participaron en dichos estudios 2656 pacientes en total (1613 en el grupo de Pasurta y 1043 en el del placebo), de los cuales 893 recibieron la dosis de 70 mg de Pasurta y 507 recibieron la dosis de 140 mg de Pasurta.

La población total para el análisis de la seguridad que ingresó en las fases de prolongación con Pasurta sin enmascaramiento incluye 2537 pacientes (2310,3 años-paciente) que recibieron al menos una dosis de Pasurta: 2066 pacientes estuvieron expuestos durante 6 meses como mínimo y 1213 durante al menos 12 meses.

**Resumen tabulado de reacciones adversas**

La Tabla 1 resume las reacciones adversas registradas en los pacientes que recibieron Pasurta durante el período de 12 semanas comparativo con placebo de los estudios agrupados. La mayoría de las reacciones adversas fueron de carácter leve o moderado.

La frecuencia se basa en la categoría correspondiente del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS), a saber: muy frecuente ( $\geq 10\%$ ), frecuente ( $\geq 1\%$  y  $< 10\%$ ), infrecuente ( $\geq 0,1\%$  y  $< 1\%$ ), rara ( $\geq 0,01\%$  y  $< 0,1\%$ ) y muy rara ( $< 0,01\%$ ).

**Ver Tabla 1 Reacciones adversas con Pasurta**

**Descripción de reacciones adversas seleccionadas**

**Reacciones en la zona de inyección**

En el período comparativo con placebo de 12 semanas de los estudios agrupados, las reacciones más frecuentes en la zona de inyección en los sujetos que recibieron Pasurta fueron el dolor, el eritema y el prurito. La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y pasajeras. Por lo general, el dolor en la zona de inyección remitió en la hora posterior a la administración. Un sujeto tratado con Pasurta 70 mg s.c. suspendió el

Acta No. 13 de 2019 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento debido a exantema en la zona de inyección y ningún sujeto tratado con Pasurta 140 mg s.c. suspendió el tratamiento debido a reacciones en la zona de inyección en el período comparativo con placebo de 12 semanas de los estudios.

#### Inmunogenia

Al igual que sucede con todas las proteínas terapéuticas, no puede descartarse la posibilidad de inmunogenia. La inmunogenia de Pasurta se evaluó mediante un inmunoanálisis para detectar la unión de anticuerpos contra el erenumab (anticuerpos antiereenumábicos). En los pacientes cuyo suero daba positivo en el inmunoanálisis se realizó un bioanálisis in vitro para detectar anticuerpos neutralizantes.

En los 4 estudios de eficacia en la profilaxis de la migraña [20120178, 20120295, 20120296 y 20120297], la incidencia de formación de anticuerpos antiereenumábicos durante la fase de tratamiento de doble enmascaramiento fue del 6,3% (56 de 884) entre los sujetos que recibieron la dosis de 70 mg de Pasurta (3 de los cuales tenían actividad neutralizante in vitro) y del 2,6% (13 de 504) entre los sujetos que recibieron la dosis de 140 mg de Pasurta (ninguno de los cuales tenía actividad neutralizante in vitro). La formación de anticuerpos antiereenumábicos no afectó la eficacia ni la seguridad del erenumab.

La incidencia de formación de anticuerpos contra un fármaco (ACF) depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo que se utilice. Por otro lado, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos los neutralizantes) en un ensayo puede verse afectada por factores tan diversos como el método analítico, la manipulación de las muestras, el momento de la recogida de las muestras, la medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos dirigidos contra el erenumab con la incidencia de anticuerpos dirigidos contra otros productos puede resultar engañosa.

#### Interacciones:

En un estudio de interacciones farmacocinéticas de Pasurta con un anticonceptivo oral combinado que se realizó sin enmascaramiento en mujeres sanas, el erenumab (en dosis únicas subcutáneas de 140 mg) no afectó la farmacocinética del anticonceptivo oral combinado a base de etinilestradiol y norgestimato.

En un estudio aleatorizado, de doble enmascaramiento y comparativo con placebo efectuado en voluntarios sanos, la administración simultánea de erenumab (en dosis únicas intravenosas de 140 mg) con sumatriptán no afectó la tensión arterial en reposo en comparación con el sumatriptán solo. Pasurta no afectó la farmacocinética del sumatriptán.

El erenumab no es metabolizado por las enzimas del citocromo P450 y es improbable que cause alteraciones significativas en citocinas proinflamatorias capaces de afectar la expresión

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



o la actividad de tales enzimas. Por eso mismo, no es probable que presente interacciones con medicamentos concurrentes que sean sustratos, inductores o inhibidores de las enzimas del citocromo P450.

#### Interferencia con pruebas diagnósticas y analíticas

No se ha estudiado la interferencia de Pasurta con pruebas diagnósticas o analíticas.

Vía de administración: Subcutánea

#### Dosificación y Grupo etario:

Posología

La dosis recomendada de Pasurta es de 70 mg administrados una vez al mes.

Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 140 mg administrada una vez al mes.

Si se omite una dosis de Pasurta, hay que administrarla lo antes posible. Después puede administrarse mensualmente contando a partir del día en que se administró por última vez.

#### Poblaciones especiales

##### Población pediátrica

No se ha estudiado la seguridad ni la efectividad de Pasurta en pacientes pediátricos.

##### Población geriátrica

Los estudios clínicos de Pasurta no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años y más para determinar si respondían de forma diferente a los pacientes de menor edad. No es necesario ajustar la dosis ya que la farmacocinética del erenumab no se ve afectada por la edad.

##### Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. El análisis farmacocinético poblacional de los datos conjuntos de los ensayos clínicos efectuados con Pasurta no reveló diferencias en la farmacocinética del erenumab entre los pacientes con disfunción renal leve o moderada y los pacientes con función renal normal. No se han realizado estudios en pacientes con disfunción renal severa (filtración glomerular estimada [FGe] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

##### Disfunción hepática

No se han realizado estudios en pacientes con disfunción hepática. El erenumab, como anticuerpo monoclonal humano, no se metaboliza a través de las enzimas del citocromo P450 y la depuración hepática no es una vía de eliminación importante del erenumab.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No es de esperar que Pasurta afecte la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Modo de administración

Pasurta se administra por vía subcutánea.

Pasurta está pensado para que el paciente se lo autoadministre.

La administración debe realizarla una persona que haya aprendido a utilizar el producto. Para administrar la dosis de 140 mg, administrar dos inyecciones subcutáneas consecutivas de 70 mg cada una de Pasurta.

Siga las indicaciones que figuran en las «Instrucciones de uso» donde se brindan detalles sobre la conservación, la manipulación y la administración del producto.

Instrucciones importantes de uso

Inspeccione visualmente Pasurta para cerciorarse de que no presenta partículas ni un cambio de coloración. Pasurta es una solución límpida a opalescente, entre incolora y amarillenta. No use el producto si la solución está turbia, tiene otro color o contiene grumos o partículas.

Administre Pasurta por vía subcutánea en el abdomen, el muslo o el brazo. Si desea usar la misma zona de inyección, elija un punto de inyección diferente del que usó en la inyección anterior. No inyecte el producto en zonas en las que la piel esté sensible, magullada, enrojecida o dura.

Tanto la jeringa precargada como el autoinyector/pluma precargada son para uso único y se han concebido para administrar todo el contenido sin que queden restos.

El protector de la aguja dentro del capuchón del autoinyector precargado y el capuchón de la aguja de la cubierta de jeringa precargada contienen goma natural seca (un derivado del látex), que puede causar reacciones alérgicas en las personas sensibles al látex.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2019017017 con el fin de:

- Se remita a la SEMNNIMB el presente recurso y las consideraciones técnico- científicas que fundamentan el mismo para su correspondiente evaluación

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Se apruebe la evaluación farmacológica del medicamento Pasurta® cuyo principio activo es Erenumab 70mg, así como el inserto y declaración sucinta. Así mismo, que dicha Honorable Comisión Revisora recomiende declarar el principio activo ERENUMAB como una nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 del 2002.
- Que como consecuencia de lo anterior, se revoque el artículo primero de la Resolución 2019017017 del 9 de mayo de 2019 y se proceda a proferir la correspondiente resolución aprobatoria de la evaluación farmacológica.

**CONCEPTO:** Analizada la información allegada y la argumentación presentada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia únicamente con la siguiente información:

**Composición:** Cada mL contiene 70mg de Erenumab

**Forma farmacéutica:** Solución para inyección

**Indicaciones:**

Para profilaxis en pacientes adultos con migraña episódica (4-14 días por mes de síntomas de migraña), en quienes ha fallado el manejo no farmacológico y al menos a tres terapias farmacológicas profilácticas diferentes de eficacia reconocida, adecuadamente implementadas.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

**Precauciones y advertencias:**

Los pacientes con ciertas enfermedades cardiovasculares graves se excluyeron de los ensayos clínicos. En estos pacientes no se dispone de datos de seguridad.

**Trazabilidad**

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe anotarse claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

**Individuos sensibles al látex**

El capuchón extraíble de la jeringa precargada de Pasurta contiene látex de caucho natural seco, que puede causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Reacciones adversas:  
Resumen del perfil de seguridad**

Un total de más de 2.500 pacientes (más de 2.600 pacientes-año) han sido tratados con Pasurta en los ensayos clínicos de registro. De éstos, más de 1.300 pacientes fueron expuestos durante al menos 12 meses.

Las reacciones adversas notificadas para 70 mg y 140 mg fueron reacciones en el lugar de inyección (5,6%/4,5%), estreñimiento (1,3%/3,2%), espasmos musculares (0,1%/2,0%) y prurito (0,7%/1,8%). La mayoría de las reacciones fueron de intensidad leve o moderada. Menos de un 2% de los pacientes en estos ensayos, los abandonaron debido a acontecimientos adversos.

**Tabla de reacciones adversas**

En la Tabla 1 se presentan todas las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con Pasurta durante los periodos controlados con placebo de 12 semanas de los ensayos. Dentro de cada clase de sistema orgánico, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con las reacciones más frecuentes primero. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además la correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa se basa en la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ).

**Tabla 1. Listado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos**

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa (término preferente)	Categoría de frecuencia
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito <sup>a</sup>	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del	Espasmos musculares	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de	Reacciones en el lugar de inyección <sup>b</sup>	Frecuente
<sup>a</sup> Prurito incluye los términos preferentes de prurito generalizado, prurito y erupción prurítica. <sup>b</sup> Ver la siguiente sección “Reacciones en el lugar de inyección”.		
<sup>b</sup> Ver la siguiente sección “Reacciones en el lugar de inyección”.		

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### Reacciones en el lugar de inyección

En la fase controlada con placebo de 12 semanas de los estudios integrados, las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y la mayoría de carácter transitorio. Hubo 1 caso de abandono en un paciente que recibió la dosis de 70 mg debido a una erupción en el lugar de inyección. Las reacciones en el lugar de inyección más frecuentes fueron dolor localizado, eritema y prurito. El dolor en el lugar de inyección remitió normalmente en el plazo de 1 hora tras la administración.

### Reacciones cutáneas

Se observaron casos no graves de erupción cutánea, prurito e inflamación/edema, los cuales en la mayoría de casos fueron leves y no condujeron a una interrupción del tratamiento.

### Inmunogenicidad

En los ensayos clínicos, la incidencia de desarrollar anticuerpos anti-erenumab durante la fase de tratamiento doble ciego fue del 6,3% (56/884) entre los sujetos que recibieron una dosis de 70 mg de erenumab (3 de los cuales tenían una actividad neutralizante in vitro) y del 2,6% (13/504) entre los sujetos que recibieron una dosis de 140 mg de erenumab (ninguno de los cuales tenía una actividad neutralizante in vitro). El desarrollo de anticuerpos anti-erenumab no afectó ni la eficacia ni la seguridad.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V

### Interacciones:

Sobre la base de las vías metabólicas de los anticuerpos monoclonales, no se espera que la administración concomitante de medicamentos tenga ningún efecto sobre la exposición. En estudios con voluntarios sanos, no se observó ninguna interacción con anticonceptivos orales (etinilestradiol/norgestimato) ni con sumatriptán.

### Vía de administración: Subcutánea

### Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe ser iniciado por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la migraña.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### **Posología**

**El tratamiento va dirigido a pacientes con al menos 4 días de migraña al mes al inicio del tratamiento con erenumab.**

**La dosis recomendada es de 70 mg de erenumab cada 4 semanas. Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 140 mg cada 4 semanas.**

**Cada dosis de 140 mg se administra o bien mediante una inyección subcutánea de 140 mg o mediante dos inyecciones subcutáneas de 70 mg.**

**Los ensayos clínicos han demostrado que la mayoría de pacientes que respondieron al tratamiento mostraron un beneficio clínico en un plazo de 3 meses. En los pacientes que no han mostrado ninguna respuesta tras 3 meses de tratamiento, se debería considerar la interrupción del tratamiento. A partir de entonces se recomienda evaluar regularmente la necesidad de continuar con el tratamiento.**

### **Poblaciones especiales**

#### **Pacientes de edad avanzada (a partir de 65 años de edad)**

**Pasurta no ha sido estudiado en pacientes de edad avanzada. No es necesario ningún ajuste de la dosis ya que la edad no afecta a la farmacocinética de erenumab.**

#### **Insuficiencia renal / insuficiencia hepática**

**En pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática de leve a moderada no es necesario ningún ajuste de la dosis.**

#### **Población pediátrica**

**No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Pasurta en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.**

#### **Forma de administración**

**Pasurta se administra por vía subcutánea.**

**Pasurta está dirigido para ser autoadministrado por el paciente tras recibir la formación adecuada. Las inyecciones también las puede administrar otra persona, que haya sido formada adecuadamente. La inyección se puede administrar en el abdomen, muslos o en la zona externa de la parte superior de los brazos (el brazo sólo se debe utilizar si la inyección la aplica otra persona que no sea el paciente. Se deben alternar los lugares de inyección y las inyecciones no se deben administrar en zonas donde la piel sea sensible, esté dañada, enrojecida o endurecida.**

#### **Jeringa precargada**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe inyectar todo el contenido de la jeringa precargada de Pasurta. Cada jeringa precargada es para un solo uso y está diseñada para administrar todo el contenido sin que sobre ningún contenido residual.

Las instrucciones completas de administración se pueden consultar en las instrucciones de uso en el prospecto.

**Condición de venta: Venta con fórmula médica**

**Norma Farmacológica: 19.11.0.0N10**  
**Erenumab Solución 70 mg/mL**

La Sala reconoce los argumentos del interesado en cuanto a la justificación para utilizar placebo en pacientes con migraña episódica refractaria al menos a tres tratamientos farmacológicos en pacientes, como se hizo en el estudio Liberty. La Sala mantiene sus reservas frente a conceptuar un balance beneficio riesgo cierto en migraña crónica, teniendo como referencia estudios en los que se hizo una comparación con Placebo, en una indicación para la que existen alternativas terapéuticas de eficacia reconocida. El mismo interesado aporta información en la que reporta NNT para topiramato 100 mg de 4, mientras que para erenumab 70 y 140 mg reporta 7 y 6 respectivamente (Diener, 2007). La Sala considera que la información derivada de los estudios Strive y Arise es de limitada utilidad para establecer una posible indicación del medicamento en el contexto actual de los pacientes con migraña crónica.

Una vez revisada la documentación del recurso de reposición se considera que: • Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido. (versión 0.3)

Adicionalmente, la Sala considera que el inserto y la declaración sucinta deben ajustarse a la indicación conceptuada y presentarse junto con la solicitud del registro sanitario.

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

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

### 3.1.2.2 PASURTA

Expediente : 20155490  
Radicado : 20181253197 / 20191113559  
Fecha : 14/06/2019  
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada mL contiene 140mg de Erenumab

Forma farmacéutica: Solución para inyección

#### Indicaciones:

Pasurta está indicado para la profilaxis de la migraña en adultos con al menos 4 días de migraña al mes. Entendiendo profilaxis como una reducción en la frecuencia de la migraña y su impacto.

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

#### Precauciones y advertencias:

Los pacientes con ciertas enfermedades cardiovasculares graves se excluyeron de los ensayos clínicos. En estos pacientes no se dispone de datos de seguridad.

#### Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe anotarse claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

#### Individuos sensibles al látex

El capuchón extraíble de la jeringa precargada de Pasurta contiene látex de caucho natural seco, que puede causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

#### Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad

Un total de más de 2.500 pacientes (más de 2.600 pacientes-año) han sido tratados con Pasurta en los ensayos clínicos de registro. De éstos, más de 1.300 pacientes fueron expuestos durante al menos 12 meses.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas notificadas para 70 mg y 140 mg fueron reacciones en el lugar de inyección (5,6%/4,5%), estreñimiento (1,3%/3,2%), espasmos musculares (0,1%/2,0%) y prurito (0,7%/1,8%). La mayoría de las reacciones fueron de intensidad leve o moderada. Menos de un 2% de los pacientes en estos ensayos, los abandonaron debido a acontecimientos adversos.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se presentan todas las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con Pasurta durante los periodos controlados con placebo de 12 semanas de los ensayos. Dentro de cada clase de sistema orgánico, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con las reacciones más frecuentes primero. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además la correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa se basa en la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ).

Tabla 1. Listado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa (término preferente)	Categoría de frecuencia
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito <sup>a</sup>	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de inyección <sup>b</sup>	Frecuente
<sup>a</sup> Prurito incluye los términos preferentes de prurito generalizado, prurito y erupción prurítica. <sup>b</sup> Ver la siguiente sección "Reacciones en el lugar de inyección". <sup>b</sup> Ver la siguiente sección "Reacciones en el lugar de inyección".		

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de inyección

En la fase controlada con placebo de 12 semanas de los estudios integrados, las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y la mayoría de carácter transitorio. Hubo 1 caso de abandono en un paciente que recibió la dosis de 70 mg debido a una erupción en el lugar de inyección. Las reacciones en el lugar de inyección más frecuentes fueron

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dolor localizado, eritema y prurito. El dolor en el lugar de inyección remitió normalmente en el plazo de 1 hora tras la administración.

#### Reacciones cutáneas

Se observaron casos no graves de erupción cutánea, prurito e inflamación/edema, los cuales en la mayoría de casos fueron leves y no condujeron a una interrupción del tratamiento.

#### Inmunogenicidad

En los ensayos clínicos, la incidencia de desarrollar anticuerpos anti-erenumab durante la fase de tratamiento doble ciego fue del 6,3% (56/884) entre los sujetos que recibieron una dosis de 70 mg de erenumab (3 de los cuales tenían una actividad neutralizante in vitro) y del 2,6% (13/504) entre los sujetos que recibieron una dosis de 140 mg de erenumab (ninguno de los cuales tenía una actividad neutralizante in vitro). El desarrollo de anticuerpos anti-erenumab no afectó ni la eficacia ni la seguridad.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V

#### Interacciones:

Sobre la base de las vías metabólicas de los anticuerpos monoclonales, no se espera que la administración concomitante de medicamentos tenga ningún efecto sobre la exposición. En estudios con voluntarios sanos, no se observó ninguna interacción con anticonceptivos orales (etinilestradiol/norgestimato) ni con sumatriptán.

#### Vía de administración: Subcutánea

#### Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe ser iniciado por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la migraña.

#### Posología

El tratamiento va dirigido a pacientes con al menos 4 días de migraña al mes al inicio del tratamiento con erenumab.

La dosis recomendada es de 70 mg de erenumab cada 4 semanas. Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 140 mg cada 4 semanas.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada dosis de 140 mg se administra o bien mediante una inyección subcutánea de 140 mg o mediante dos inyecciones subcutáneas de 70 mg.

Los ensayos clínicos han demostrado que la mayoría de pacientes que respondieron al tratamiento mostraron un beneficio clínico en un plazo de 3 meses. En los pacientes que no han mostrado ninguna respuesta tras 3 meses de tratamiento, se debería considerar la interrupción del tratamiento. A partir de entonces se recomienda evaluar regularmente la necesidad de continuar con el tratamiento.

#### Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (a partir de 65 años de edad)

Pasurta no ha sido estudiado en pacientes de edad avanzada. No es necesario ningún ajuste de la dosis ya que la edad no afecta a la farmacocinética de erenumab.

#### Insuficiencia renal / insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática de leve a moderada no es necesario ningún ajuste de la dosis.

#### Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Pasurta en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

#### Forma de administración

Pasurta se administra por vía subcutánea.

Pasurta está dirigido para ser autoadministrado por el paciente tras recibir la formación adecuada. Las inyecciones también las puede administrar otra persona, que haya sido formada adecuadamente. La inyección se puede administrar en el abdomen, muslos o en la zona externa de la parte superior de los brazos (el brazo sólo se debe utilizar si la inyección la aplica otra persona que no sea el paciente. Se deben alternar los lugares de inyección y las inyecciones no se deben administrar en zonas donde la piel sea sensible, esté dañada, enrojecida o endurecida.

#### Jeringa precargada

Se debe inyectar todo el contenido de la jeringa precargada de Pasurta. Cada jeringa precargada es para un solo uso y está diseñada para administrar todo el contenido sin que sobre ningún contenido residual.

Las instrucciones completas de administración se pueden consultar en las instrucciones de uso en el prospecto.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Condición de venta: Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019004464 emitido mediante Acta No. 02 de 2019, numeral 3.1.2.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181253197
- Declaración sucinta allegada mediante radicado No. 20181253197

**CONCEPTO:** Analizada la información allegada y la argumentación presentada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia únicamente con la siguiente información:

**Composición:** Cada mL contiene 140mg de Erenumab

**Forma farmacéutica:** Solución para inyección

**Indicaciones:**

Para profilaxis en pacientes adultos con migraña episódica (4-14 días por mes de síntomas de migraña), en quienes ha fallado el manejo no farmacológico y al menos a tres terapias farmacológicas profilácticas diferentes de eficacia reconocida, adecuadamente implementadas.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

**Precauciones y advertencias:**

Los pacientes con ciertas enfermedades cardiovasculares graves se excluyeron de los ensayos clínicos. En estos pacientes no se dispone de datos de seguridad.

**Trazabilidad**

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe anotarse claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Individuos sensibles al látex

El capuchón extraíble de la jeringa precargada de Pasurta contiene látex de caucho natural seco, que puede causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

### Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad

Un total de más de 2.500 pacientes (más de 2.600 pacientes-año) han sido tratados con Pasurta en los ensayos clínicos de registro. De éstos, más de 1.300 pacientes fueron expuestos durante al menos 12 meses.

Las reacciones adversas notificadas para 70 mg y 140 mg fueron reacciones en el lugar de inyección (5,6%/4,5%), estreñimiento (1,3%/3,2%), espasmos musculares (0,1%/2,0%) y prurito (0,7%/1,8%). La mayoría de las reacciones fueron de intensidad leve o moderada. Menos de un 2% de los pacientes en estos ensayos, los abandonaron debido a acontecimientos adversos.

#### Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se presentan todas las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con Pasurta durante los periodos controlados con placebo de 12 semanas de los ensayos. Dentro de cada clase de sistema orgánico, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con las reacciones más frecuentes primero. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además la correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa se basa en la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ).

Tabla 1. Listado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa (término preferente)	Categoría de frecuencia
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito <sup>a</sup>	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del	Espasmos musculares	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de	Reacciones en el lugar de inyección <sup>b</sup>	Frecuente

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**a** Prurito incluye los términos preferentes de prurito generalizado, prurito y erupción prurítica. **b** Ver la siguiente sección “Reacciones en el lugar de inyección”.  
**b** Ver la siguiente sección “Reacciones en el lugar de inyección”.

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### Reacciones en el lugar de inyección

En la fase controlada con placebo de 12 semanas de los estudios integrados, las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y la mayoría de carácter transitorio. Hubo 1 caso de abandono en un paciente que recibió la dosis de 70 mg debido a una erupción en el lugar de inyección. Las reacciones en el lugar de inyección más frecuentes fueron dolor localizado, eritema y prurito. El dolor en el lugar de inyección remitió normalmente en el plazo de 1 hora tras la administración.

### Reacciones cutáneas

Se observaron casos no graves de erupción cutánea, prurito e inflamación/edema, los cuales en la mayoría de casos fueron leves y no condujeron a una interrupción del tratamiento.

### Inmunogenicidad

En los ensayos clínicos, la incidencia de desarrollar anticuerpos anti-erenumab durante la fase de tratamiento doble ciego fue del 6,3% (56/884) entre los sujetos que recibieron una dosis de 70 mg de erenumab (3 de los cuales tenían una actividad neutralizante in vitro) y del 2,6% (13/504) entre los sujetos que recibieron una dosis de 140 mg de erenumab (ninguno de los cuales tenía una actividad neutralizante in vitro). El desarrollo de anticuerpos anti-erenumab no afectó ni la eficacia ni la seguridad.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V

### Interacciones:

Sobre la base de las vías metabólicas de los anticuerpos monoclonales, no se espera que la administración concomitante de medicamentos tenga ningún efecto sobre la exposición. En estudios con voluntarios sanos, no se observó ninguna interacción con anticonceptivos orales (etinilestradiol/norgestimato) ni con sumatriptán.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Vía de administración: Subcutánea**

**Dosificación y Grupo etario:**

El tratamiento debe ser iniciado por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la migraña.

**Posología**

El tratamiento va dirigido a pacientes con al menos 4 días de migraña al mes al inicio del tratamiento con erenumab.

La dosis recomendada es de 70 mg de erenumab cada 4 semanas. Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 140 mg cada 4 semanas.

Cada dosis de 140 mg se administra o bien mediante una inyección subcutánea de 140 mg o mediante dos inyecciones subcutáneas de 70 mg.

Los ensayos clínicos han demostrado que la mayoría de pacientes que respondieron al tratamiento mostraron un beneficio clínico en un plazo de 3 meses. En los pacientes que no han mostrado ninguna respuesta tras 3 meses de tratamiento, se debería considerar la interrupción del tratamiento. A partir de entonces se recomienda evaluar regularmente la necesidad de continuar con el tratamiento.

**Poblaciones especiales**

**Pacientes de edad avanzada (a partir de 65 años de edad)**

Pasurta no ha sido estudiado en pacientes de edad avanzada. No es necesario ningún ajuste de la dosis ya que la edad no afecta a la farmacocinética de erenumab.

**Insuficiencia renal / insuficiencia hepática**

En pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática de leve a moderada no es necesario ningún ajuste de la dosis.

**Población pediátrica**

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Pasurta en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

**Forma de administración**

Pasurta se administra por vía subcutánea.

Pasurta está dirigido para ser autoadministrado por el paciente tras recibir la formación adecuada. Las inyecciones también las puede administrar otra persona, que haya sido formada adecuadamente. La inyección se puede administrar en el abdomen, muslos o en la zona externa de la parte superior de los brazos (el brazo sólo

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se debe utilizar si la inyección la aplica otra persona que no sea el paciente. Se deben alternar los lugares de inyección y las inyecciones no se deben administrar en zonas donde la piel sea sensible, esté dañada, enrojecida o endurecida.

#### Jeringa precargada

Se debe inyectar todo el contenido de la jeringa precargada de Pasurta. Cada jeringa precargada es para un solo uso y está diseñada para administrar todo el contenido sin que sobre ningún contenido residual.

Las instrucciones completas de administración se pueden consultar en las instrucciones de uso en el prospecto.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 19.11.0.0.N10.

#### Erenumab (140 MG/ML) Solución para inyección

La Sala reconoce los argumentos del interesado en cuanto a la justificación para utilizar placebo en pacientes con migraña episódica refractaria al menos a tres tratamientos farmacológicos en pacientes, como se hizo en el estudio Liberty. La Sala mantiene sus reservas frente a conceptuar un balance beneficio riesgo cierto en migraña crónica, teniendo como referencia estudios en los que se hizo una comparación con Placebo, en una indicación para la que existen alternativas terapéuticas de eficacia reconocida. El mismo interesado aporta información en la que reporta NNT para topiramato 100 mg de 4, mientras que para erenumab 70 y 140 mg reporta 7 y 6 respectivamente (Diener, 2007). La Sala considera que la información derivada de los estudios Strive y Arise es de limitada utilidad para establecer una posible indicación del medicamento en el contexto actual de los pacientes con migraña crónica.

Adicionalmente, la Sala considera que en cuanto al inserto y la declaración sucinta deben ajustarse al presente concepto en las indicaciones y presentarlo junto con la solicitud del registro sanitario.

Una vez revisada la documentación (versión 0.3) se considera que: los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo.

Así mismo, la Sala recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



principio activo Erenumab es una nueva entidad química y el interesado demostró ante la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos haber incurrido en un esfuerzo considerable en el desarrollo del producto.

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

### 3.1.2.3 MYAKEPT 11,3 MG POLVO PARA RECONSTRUIR A SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20154821  
Radicado : 20181243508 / 20191108728  
Fecha : 10/06/2019  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada vial contiene 11.3mg de Metreleptina

Forma farmacéutica: Polvo para solución inyectable

Indicaciones:

Está indicado como complemento dietético a modo de tratamiento sustitutivo para tratar las complicaciones derivadas de un déficit de leptina en pacientes:

- con lipodistrofia adquirida generalizada (síndrome de Lawrence) o lipodistrofia congénita generalizada (síndrome de Berardinelli-Seip) confirmadas, en adultos y niños de 2 años o mayores.
- con lipodistrofia parcial familiar o lipodistrofia adquirida parcial (síndrome de Barraquer-Simons) confirmadas, en adultos y niños de 12 años o mayores para los cuales los tratamientos habituales no hayan logrado un control metabólico adecuado.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Los datos de los ensayos clínicos no respaldan la seguridad y eficacia en pacientes con lipodistrofia asociada al VIH.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han elaborado informes de hipersensibilidad generalizada (p. ej., anafilaxia, urticaria o erupciones generalizadas) en pacientes que toman Myalept. Se podrían producir reacciones anafilácticas inmediatamente después de la administración del medicamento. Si se produce

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, la administración se debe interrumpir de forma permanente e iniciar un tratamiento adecuado.

#### Pancreatitis aguda relacionada con la interrupción del tratamiento con Myalept

El incumplimiento o interrupción brusca del tratamiento con Myalept puede empeorar la hipertrigliceridemia y la pancreatitis relacionada, especialmente en pacientes con factores de riesgo de sufrir pancreatitis (p. ej., antecedentes de pancreatitis, hipertrigliceridemia grave). Si un paciente desarrolla pancreatitis durante su tratamiento con metreleptina, se recomienda no interrumpir el tratamiento, ya que hacerlo de forma brusca puede agravar el estado. Si el tratamiento con metreleptina se debe interrumpir por algún motivo, se recomienda disminuir de forma progresiva la dosis durante un periodo de dos semanas, junto a una dieta baja en grasas. Durante esta disminución progresiva, controle los niveles de triglicéridos y considere iniciar o ajustar la dosis de medicamentos hipolipemiantes según sea necesario. Si aparecen signos y/o síntomas compatibles con pancreatitis, debe realizarse una evaluación clínica adecuada.

#### Hipoglucemia con uso concomitante de insulina y otros antidiabéticos

Existe un riesgo de sufrir hipoglucemia en pacientes tratados con Myalept que estén tomando medicamentos antidiabéticos, en especial insulina o secretagogos de insulina (p. ej., sulfonilureas). Se pueden necesitar grandes reducciones de dosis de un 50 % o más de los niveles basales requeridos de insulina en las dos primeras semanas del tratamiento. Una vez que los niveles requeridos de insulina se hayan establecido, también puede resultar necesario realizar ajustes de dosis de otros antidiabéticos en algunos pacientes para minimizar el riesgo de sufrir hipoglucemias.

Supervise con atención la glucosa en sangre de los pacientes con tratamiento concomitante de insulina, en especial de aquellos que tomen dosis altas, o secretagogos de insulina y tratamientos combinados. Se debe indicar a los pacientes y cuidadores que comprendan cuáles son los signos y síntomas de hipoglucemia.

En estudios clínicos, la hipoglucemia se ha tratado con ingestas de alimentos/bebidas y modificando la dosis de medicamentos antidiabéticos. En caso de que se produzcan episodios de hipoglucemia de naturaleza no grave, debe considerarse el tratamiento de ingesta de alimentos como opción alternativa al ajuste de dosis de antidiabéticos, según la opinión del médico responsable.

Se recomienda cambiar el lugar de inyección a los pacientes a los que se les administra insulina (u otros medicamentos por vía subcutánea) y Myalept.

#### Linfoma de células T

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado casos de linfomas de células T durante el uso de Myalept, en estudios clínicos. No se ha establecido una relación causal entre el tratamiento con este medicamento y el desarrollo y/o la progresión de los linfomas.

Los riesgos y beneficios del tratamiento deben analizarse con detenimiento en pacientes con lipodistrofia adquirida generalizada y/o los pacientes con alteraciones hematológicas (que incluye leucocitopenia, neutrocitopenia, trastornos de la médula ósea, linfoma y/o linfadenopatía).

#### Inmunogenicidad

En estudios clínicos, los pacientes produjeron anticuerpos antifármaco (ADA, por sus siglas en inglés) dirigidos contra la metreleptina de manera muy frecuente (88 %). Se ha observado in vitro una actividad neutralizante de la reacción entre la metreleptina y un receptor recombinante de leptina en sangre en la mayoría de pacientes, pero el impacto en la eficacia de la metreleptina, no se ha podido determinar de forma clara.

En los pacientes con infecciones graves y severas, debe ser el médico quien decida si se debe continuar con la administración de metreleptina. No se puede excluir una asociación entre el desarrollo de una actividad neutralizante frente a la metreleptina y la aparición de infecciones importantes y graves.

Aunque no se ha confirmado en ensayos clínicos, los anticuerpos neutralizantes, en teoría, pueden afectar a la actividad de la leptina endógena.

#### Embarazo

Pueden producirse embarazos no planificados debido al restablecimiento de la liberación de hormonas luteinizantes (LH).

#### Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### Reacciones adversas:

##### Resumen del perfil de seguridad

Un total de 148 pacientes con lipodistrofia parcial y generalizada recibieron el tratamiento con metreleptina durante los ensayos clínicos.

Se analizaron datos sobre la seguridad y la eficacia en un subgrupo de pacientes con lipodistrofia parcial con las siguientes características: pacientes de 12 años o mayores que muestran un nivel de leptina < 12 ng/ml, TG ≥ 5,65 mmol/l y/o una HbA1c ≥ 8 %.

Acta No. 13 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas que se notificaron en pacientes con lipodistrofia generalizada y en el subgrupo de lipodistrofia parcial se incluyen en la Tabla 7. Además, también se incluyen las reacciones adversas de fuentes poscomercialización. Las reacciones adversas más comunes observadas en los estudios clínicos fueron la hipoglucemia (14 %) y peso disminuido (17 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas aparecen clasificadas en función al Sistema de clasificación de órganos de MedDRA y su frecuencia absoluta en la Tabla 7. Las frecuencias se clasifican como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Debido al número de pacientes con lipodistrofia parcial y generalizada tratados en ensayos clínicos, no se puede identificar con certeza los efectos originados con una frecuencia  $< 1$  %.

Tabla de Reacciones adversas notificadas con Myalept en  $> 1$  paciente durante los estudios clínicos de pacientes con lipodistrofia generalizada y en el subgrupo de lipodistrofia parcial y la experiencia postcomercialización:

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida*
Infecciones e infestaciones			Gripe, neumonía
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia	Apetito disminuido	Diabetes <i>mellitus</i> , hiperfagia, resistencia a la insulina
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	
Trastornos cardiacos			Taquicardia
Trastornos vasculares			Trombosis venosa profunda

Acta No. 13 de 2019 SEMNNMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Tos, derrame pleural, disnea
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, náuseas	Dolor en la zona superior del abdomen, diarrea, pancreatitis, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia	Prurito, erupción, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			Artralgia, mialgia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Menorragia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Fatiga, hematomas en la zona de inyección, eritemas en la zona de inyección, reacción en la zona de inyección	Tejido adiposo aumentado, hemorragia en la zona de inyección, dolor en la zona de inyección, prurito en la zona de inyección, hinchazón en la zona de inyección, malestar general, hinchazón periférica

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida*
Exploraciones complementarias	Bajada de peso	Anticuerpos neutralizantes	Glucosa en sangre anormal, aumento de los triglicéridos en sangre, presencia de un anticuerpo fármaco específico, hemoglobina glucosilada elevada, peso aumentado

\*Experiencia global poscomercialización

#### Pancreatitis aguda relacionada con la interrupción del tratamiento con metreleptina

En los estudios clínicos, seis pacientes (cuatro con lipodistrofia generalizada y dos con lipodistrofia parcial) padecieron pancreatitis a consecuencia del tratamiento. Todos los pacientes contaban con antecedentes de pancreatitis y de hipertrigliceridemia. Se sospechó que una interrupción brusca y/o el incumplimiento terapéutico de la pauta posológica de metreleptina contribuyeron a la aparición de pancreatitis en dos de los pacientes. Se sospechó que la causa de la pancreatitis sufrida por estos pacientes fue la hipertrigliceridemia. Por lo tanto, la interrupción de un tratamiento eficaz contra la hipertrigliceridemia provoca un riesgo mayor de sufrir pancreatitis.

#### Hipoglucemia

La metreleptina puede reducir la resistencia a la insulina en pacientes diabéticos, lo que derivaría en una hipoglucemia en pacientes con lipodistrofia y una diabetes coexistente. La hipoglucemia, que se considera que está relacionada con el tratamiento con metreleptina, se produjo en un 14,2 % de los pacientes estudiados. Todos los casos de hipoglucemia de los que se informó en pacientes con lipodistrofia generalizada y pertenecientes al subgrupo de lipodistrofia parcial fueron de naturaleza suave, sin muestras de secuelas médicas o iniciales. En general, la mayor parte de los episodios pudieron tratarse mediante la ingesta de alimentos y solo hubo relativamente pocas modificaciones de la dosis del medicamento antidiabético.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Linfoma de células T

Se han notificado tres casos de linfomas de células T durante el uso de metreleptina en estudios clínicos. Los tres pacientes tenían lipodistrofia adquirida generalizada. A dos de estos pacientes se les diagnosticó un linfoma de células T periférico durante la administración del medicamento. Ambos sufrían una inmunodeficiencia y alteraciones hematológicas importantes antes de iniciar el tratamiento, incluidos trastornos de la médula ósea. Se notificó un caso aislado de linfoma anaplásico de células grandes en un paciente pediátrico sometido al tratamiento con el medicamento que no tenía alteraciones hematológicas antes de iniciar el tratamiento.

## Inmunogenicidad

En ensayos clínicos (estudios NIH 991265/20010769 y FHA101), la tasa de ADA para los pacientes estudiados con lipodistrofia generalizada y los pacientes con lipodistrofia parcial, en conjunto con los datos disponibles, fue del 88 % (65 de 74 pacientes). Se ha observado in vitro una actividad neutralizante de la reacción entre la metreleptina y un receptor recombinante de leptina en sangre en la mayoría de pacientes pertenecientes a un grupo amplio (98 de 102 pacientes, o el 96 %), pero no se ha podido determinar de forma clara su impacto en la eficacia de la metreleptina.

Cinco pacientes con lipodistrofia generalizada experimentaron infecciones graves y/o severas que se asociaron de manera temporal con >80 % a la actividad neutralizante contra la metreleptina. Entre estos acontecimientos se incluyeron: un episodio de apendicitis aguda y grave en un paciente; dos episodios de neumonía grave y severa en pacientes; un único episodio de sepsis grave y severa y de gingivitis intensa pero leve en un paciente; y seis episodios de sepsis o bacteriemia graves y severas y un episodio de otitis intensa pero leve en un paciente. Se asoció de forma temporal una infección severa de apendicitis con la actividad neutralizante contra la metreleptina en un paciente con lipodistrofia parcial que no figuraba en el subgrupo de lipodistrofia parcial. A pesar de que se asociara de forma temporal, no es posible confirmar ni rechazar de forma clara una relación directa entre el tratamiento con metreleptina tomando como base el conjunto de datos disponibles actualmente. Los pacientes con lipodistrofia que presentaban una actividad neutralizante contra la metreleptina e infecciones concurrentes respondieron al tratamiento habitual.

## Reacciones en la zona de inyección

Se notificaron reacciones en la zona de inyección en un 3,4 % de los pacientes con lipodistrofia tratados con metreleptina. Todos los episodios que se notificaron en los ensayos clínicos en pacientes con lipodistrofia mostraron una gravedad leve o moderada, y ninguno conllevó la interrupción del tratamiento. La mayor parte de los episodios se produjeron durante los 1 o 2 primeros meses del inicio del tratamiento.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Población pediátrica

En los dos ensayos clínicos realizados (NIH 991265/20010769 y FHA101), 52 pacientes pediátricos participaron y fueron expuestos a la metreleptina (4 en el subgrupo de pacientes con lipodistrofia parcial y 48 con lipodistrofia generalizada). Hay datos limitados de niños menores de 2 años de pacientes con lipodistrofia generalizada, al igual que ocurre con los niños menores de 12 años en el caso de pacientes con lipodistrofia parcial.

En general, la seguridad y tolerabilidad de la metreleptina son similares en niños y adultos.

En el caso de los pacientes con lipodistrofia generalizada, la incidencia global de reacciones adversas era similar, con independencia de la edad. Se notificaron reacciones adversas graves en dos pacientes, que sufrieron un agravamiento de la hipertensión y linfoma anaplásico de células grandes.

En el caso de los pacientes con lipodistrofia parcial, las evaluaciones entre grupos de edad son limitadas debido al pequeño tamaño de la muestra. No se notificaron reacciones adversas en los pacientes pediátricos del subgrupo de lipodistrofia parcial.

### Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones en humanos.

La leptina es una citocina y puede alterar la síntesis de enzimas del citocromo P450 (CYP450). Como no puede descartarse que la metreleptina reduzca la exposición a los sustratos del CYP3A mediante la inducción enzimática, la eficacia de los anticonceptivos hormonales podría reducirse si se administran de forma simultánea a metreleptina. Por ello, se debe considerar el uso de un método anticonceptivo no hormonal adicional durante el tratamiento. El efecto de la metreleptina en las enzimas del CYP450 puede ser relevante clínicamente para sustratos del CYP450 con un índice terapéutico estrecho, en el que la dosis se ajuste de forma individual. Tras el inicio o la interrupción del tratamiento con metreleptina, se debe realizar una supervisión del efecto (p. ej., warfarina) o de la concentración de fármacos (p. ej., ciclosporina o teofilina) a los pacientes tratados con este tipo de agentes, y ajustar la dosis específica del fármaco según sea necesario. Al comenzar el tratamiento con Myalept, existe el riesgo de que los pacientes que estén tomando medicamentos antidiabéticos (en particular, insulina o secretagogos de insulina) sufran hipoglucemias.

Vía de administración: Subcutánea

### Dosificación y Grupo etario:

La dosis diaria recomendada de metreleptina se calcula en función del peso corporal, tal y como se establece en la Tabla 1.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para garantizar que los pacientes y cuidadores comprendan cuál es la dosis correcta a ser inyectada, el médico debe prescribir la dosis adecuada en miligramos y el volumen en mililitros. Para evitar errores de medicación incluida sobredosis, para el cálculo de la dosis y ajuste de la dosis se deben seguir las siguientes directrices. Se recomienda revisar cada seis meses la técnica de autoadministración del paciente durante el tratamiento con Myalept.

Para calcular la dosis, se debe utilizar siempre el peso corporal real al inicio del tratamiento.

Tabla 1 Dosis recomendada de metreleptina

<b>Peso de referencia</b>	<b>Dosis diaria inicial (volumen de inyección)</b>	<b>Ajustes de dosis (volumen de inyección)</b>	<b>Dosis diaria máxima (volumen de inyección)</b>
Mujeres y hombres ≤40 kg	0,06 mg/kg (0,012 ml/kg)	0,02 mg/kg (0,004 ml/kg)	0,13 mg/kg (0,026 ml/kg)
Hombres >40 kg	2,5 mg (0,5 ml)	De 1,25 mg (0,25 ml) a 2,5 mg (0,5 ml)	10 mg (2 ml)
Mujeres >40 kg	5 mg (1 ml)	De 1,25 mg (0,25 ml) a 2,5 mg (0,5 ml)	10 mg (2 ml)

#### Ajustes de dosis

La dosis se podría disminuir o aumentar a la dosis máxima que figura en la Tabla 1 en función de la respuesta clínica (p. ej., regulación metabólica inadecuada) u otra consideración (p. ej., problemas de tolerabilidad, excesiva pérdida de peso, en especial en pacientes pediátricos). La dosis máxima tolerada puede ser inferior a la dosis diaria máxima indicada en la Tabla 1, debido a una pérdida excesiva de peso, incluso si la respuesta metabólica es incompleta.

Una respuesta clínica mínima se establece, al menos como:

- una reducción del 0,5 % de la HbA1c y/o una reducción del 25 % en los niveles requeridos de insulina

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y/o

- una reducción del 15 % de los triglicéridos (TGs)

Si transcurridos seis meses de tratamiento no se observa una respuesta clínica, el médico se debe asegurar de que el paciente cumple con la técnica de administración, recibe la dosis adecuada y sigue la dieta. Considere aumentar la dosis antes de detener el tratamiento.

Se puede considerar un aumento de la dosis de metreleptina en adultos y niños en función de una respuesta clínica incompleta tras un mínimo de seis meses de tratamiento, lo que permite reducir el uso de medicamentos que disminuyan los niveles de insulina concomitante, medicamentos que disminuyan niveles lípidos y medicamentos antidiabéticos de administración oral.

Las reducciones de HbA1c y triglicéridos podrían no observarse en niños, ya que las anomalías metabólicas pueden no presentarse al comienzo del tratamiento. Prevemos que la mayoría de los niños requerirá un aumento de la dosis por kg, en particular cuando alcancen la pubertad. Se podría observar un aumento en las anomalías de HbA1c y triglicéridos, lo que requerirá un aumento de la dosis. Los ajustes de dosis en niños sin anomalías metabólicas se deben realizar principalmente de acuerdo con los cambios de peso.

Los aumentos de dosis no se deben realizar con una frecuencia superior a las 4 semanas. Las disminuciones de dosis en función de la pérdida de peso se pueden realizar semanalmente.

Existe riesgo de hipoglucemia en los pacientes tratados con Myalept sometidos a un tratamiento antidiabético. Podría ser necesario realizar grandes reducciones de dosis de un 50 % o más de los niveles basales requeridos de insulina en las fases iniciales del tratamiento. Una vez que los niveles requeridos de insulina se hayan establecido, también podría resultar necesario realizar ajustes de dosis de otros tratamientos antidiabéticos en algunos pacientes para minimizar el riesgo de sufrir hipoglucemias.

Interrupción en pacientes con riesgo de sufrir pancreatitis

Cuando el tratamiento con Myalept se interrumpa en pacientes con factores de riesgo para pancreatitis (p. ej., antecedentes de pancreatitis, hipertrigliceridemia grave), se recomienda reducir la dosis de forma progresiva durante un periodo de dos semanas junto con una dieta baja en grasas. Durante esta reducción progresiva, controle los niveles de triglicéridos y considere iniciar o ajustar la dosis de medicamentos hipolipemiantes, según sea necesario. Si aparecen signos y/o síntomas compatibles con pancreatitis, se debe realizar una evaluación clínica adecuada.

Dosis olvidadas

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si el paciente olvida tomar una dosis, esta dosis debe administrarse cuando se de cuenta del olvido y la pauta posológica normal se debe retomar al día siguiente.

#### Poblaciones especiales

##### Población de edad avanzada

Los ensayos clínicos realizados con metreleptina no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a la de los pacientes jóvenes. En general, la selección y modificación de la dosis para un paciente de edad avanzada se debe hacer con cautela, aunque no se recomienda un ajuste específico de la dosis.

##### Insuficiencia hepática y renal

No se ha estudiado la metreleptina en pacientes con la función hepática o renal alterada. No se pueden realizar recomendaciones de dosis.

##### Población pediátrica

No se han establecido todavía la seguridad y la eficacia de la metreleptina en niños de 0 a 2 años con lipodistrofia generalizada y niños de 0 a 12 años con lipodistrofia parcial. Se dispone de muy pocos datos de niños, en especial de niños menores de 6 años, con lipodistrofia generalizada.

##### Forma de administración

###### Vía subcutánea.

Los profesionales sanitarios deben proporcionar formación a los pacientes y cuidadores sobre la reconstitución del producto y la técnica de inyección subcutánea adecuada con el objetivo de evitar la inyección intramuscular en pacientes con poco tejido adiposo subcutáneo.

Los pacientes y/o cuidadores deben preparar y administrar la primera dosis del medicamento bajo supervisión de un profesional sanitario cualificado.

La inyección debe administrarse a la misma hora todos los días. Se puede administrar en cualquier momento del día, sin importar el horario de las comidas.

La solución reconstituida debe inyectarse en el tejido del abdomen, el muslo o la parte superior del brazo. Se recomienda que los pacientes usen lugares de inyección diferentes cada día cuando se inyecten en la misma zona. Las dosis que superen 1 ml se podrán administrar en dos inyecciones (la dosis diaria total dividida por igual) para minimizar las posibles molestias ocasionadas en el lugar de inyección por el volumen de ésta. Al dividir la dosis por su volumen, se pueden administrar las dosis, una después de la otra, en diferentes zonas de inyección.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al prescribir pequeñas dosis/volúmenes (p. ej., en el caso de niños), los viales se mantendrán prácticamente llenos con el producto tras la extracción de la dosis requerida. El producto reconstituido restante se debe descartar tras su uso.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, y la información destinada a los pacientes incluida en el prospecto.

Tabla 2 Cálculo de la dosis

<b>Peso y sexo</b>	<b>Cálculo de la dosis inicial</b>
Dosis única diaria para hombres y mujeres con un peso ≤40 kg	<p><math>\text{Peso (kg)} \times 0,06 \text{ mg/kg} = \text{Dosis inicial diaria e individual para el paciente en mg}</math></p> <p><math>\text{Peso (kg)} \times 0,012 \text{ ml/kg} = \text{Volumen inicial diario y específico para inyectar al paciente en ml}</math></p> <p>Ejemplo: Un paciente de 25 kg inicia con una dosis de 0,06 mg/kg de Myalept. Dosis específica para el paciente = 1,5 mg Un paciente de 25 kg inicia con una dosis de 0,012 ml/kg = 0,3 ml de solución inyectable de Myalept</p>
Dosis única diaria para hombres con un peso >40 kg	<p>Dosis única diaria, individual para el paciente en mg = 2,5 mg</p> <p>Cantidad de dosis única diaria a inyectarse = 0,5 ml</p>
Dosis única diaria para mujeres con un peso >40 kg	<p>Dosis única diaria, individual para el paciente en mg = 5 mg</p> <p>Cantidad de dosis única diaria a inyectarse = 1 ml</p>

Tabla 3 Jeringa necesaria para la reconstitución de Myalept con agua para preparaciones inyectables

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Jeringa	Longitud y calibre de la aguja
3,0 ml	Calibre 21 Aguja de 40 mm

Tabla 4 Jeringa de administración necesaria por dosis de Myalept

Jeringa	Longitud y calibre de la aguja	Intervalo de dosis de Myalept que debe administrarse
Jeringa de insulina de 100 U de 0,3 ml	Calibre 30 Aguja de 8 mm	Para dosis de un: Volumen diario $\leq 1,5$ mg/ $\leq 0,3$ ml
1,0 ml	Calibre 30 Aguja de 13 mm	Para dosis de un: Volumen diario $> 1,5$ -5 mg/ $0,3$ -1,0 ml
2,5 ml	Calibre 30 Aguja de 13 mm	Para dosis de un: Volumen diario $> 5$ -10 mg/ $> 1,0$ ml

Para calcular la dosis en pacientes que pesen menos de 40 kg, se debe utilizar el peso corporal real al inicio del tratamiento; para los pacientes que pesen menos o igual a 25 kg, consultar la Tabla 5 para ver la dosis inicial.

Tabla 5 Tabla de conversión para la jeringa de insulina de 100 U de 0,3 ml

Acta No. 13 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Peso del niño	Dosis de Myalept	Cantidad real de la solución*	Cantidad de solución redondeada	Volumen de medida de "unidad" en jeringa de 0,3 ml para inyectarse
9 kg	0,54 mg	0,108 ml	0,10 ml	10
10 kg	0,60 mg	0,120 ml	0,12 ml	12
11 kg	0,66 mg	0,132 ml	0,13 ml	13
12 kg	0,72 mg	0,144 ml	0,14 ml	14
13 kg	0,78 mg	0,156 ml	0,15 ml	15
14 kg	0,84 mg	0,168 ml	0,16 ml	16
15 kg	0,90 mg	0,180 ml	0,18 ml	18
16 kg	0,96 mg	0,192 ml	0,19 ml	19
17 kg	1,02 mg	0,204 ml	0,20 ml	20
18 kg	1,08 mg	0,216 ml	0,21 ml	21
19 kg	1,14 mg	0,228 ml	0,22 ml	22
20 kg	1,20 mg	0,240 ml	0,24 ml	24
21 kg	1,26 mg	0,252 ml	0,25 ml	25
22 kg	1,32 mg	0,264 ml	0,26 ml	26
23 kg	1,38 mg	0,276 ml	0,27 ml	27
24 kg	1,44 mg	0,288 ml	0,28 ml	28
25 kg	1,50 mg	0,300 ml	0,30 ml	30

\*Nota: La dosis inicial y los incrementos de esta deben redondearse a la baja hasta el valor de 0,01 ml más cercano

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis diaria única de Myalept puede aumentarse por incrementos, tal y como se muestra en la Tabla 6, hasta alcanzar la dosis diaria máxima.

Tabla 6 Cálculo de ajustes de dosis

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<b>Ajustar la dosis de la siguiente manera (si es necesario)</b>	<b>Actuación</b>
Hombre y mujeres $\leq 40$ kg	<p>Peso (kg) x 0,02 mg/kg = cantidad de ajuste de dosis en mg</p> <p>Ejemplo: un paciente de 15 kg empieza con una dosis de 0,06 mg/kg de Myalept. La dosis individual para el paciente = 0,9 mg. Un incremento de dosis de 0,02 mg/kg aumenta la dosis diaria a 0,08 mg/kg = 1,2 mg. El volumen diario total a inyectarse es la dosis total en mg/5, en este caso serían 1,2 mg/5 = 0,24 ml, que equivale a 24 unidades en la jeringa de insulina de 0,3 ml.</p>

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<p>Hombre y mujeres &gt;40 kg</p>	<p>En el caso de los pacientes que pesen más de 40 kg, un ajuste creciente de la dosis diaria sería un volumen de inyección de 1,25 mg o 0,25 ml.</p> <p>El volumen diario total a inyectarse es la dosis total en mg/5.</p> <p>Ejemplo: un paciente varón comienza con una dosis diaria de 2,5 mg/kg de Myalept. Un incremento de la dosis de 1,25 mg aumenta la dosis diaria a 3,75 mg.</p> <p>El volumen diario total a inyectarse es <math>3,75 \text{ mg}/5 = 0,75 \text{ ml}</math>.</p> <p>La dosis diaria máxima para hombre y mujeres es un volumen de inyección de 10 mg o 2 ml.</p>
-----------------------------------	--

Condición de venta: Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019004978 emitido mediante Acta No. 02 de 2019, numeral 3.1.2.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión v.1.0\_Nov2018
- Información para prescribir versión v.1.0\_Nov2018
- Inclusión en el listado de vitales no disponibles

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

**Composición:** Cada vial contiene 11.3mg de Metreleptina

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Forma farmacéutica: Polvo para solución inyectable

#### Indicaciones:

Está indicado como complemento a la dieta a modo de tratamiento sustitutivo para tratar las complicaciones derivadas de un déficit de leptina en pacientes:

- con lipodistrofia adquirida generalizada (síndrome de Lawrence) o lipodistrofia congénita generalizada (síndrome de Berardinelli-Seip) confirmadas genéticamente, en adultos y niños de 2 años o mayores.
- con lipodistrofia parcial familiar o lipodistrofia adquirida parcial (síndrome de Barraquer-Simons) confirmadas, en adultos y niños de 12 años o mayores para los cuales los tratamientos habituales no hayan logrado un control metabólico adecuado.

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

#### Precauciones y advertencias:

Los datos de los ensayos clínicos no respaldan la seguridad y eficacia en pacientes con lipodistrofia asociada al VIH.

#### Reacciones de hipersensibilidad

Se han elaborado informes de hipersensibilidad generalizada (p. ej., anafilaxia, urticaria o erupciones generalizadas) en pacientes que toman Myalept. Se podrían producir reacciones anafilácticas inmediatamente después de la administración del medicamento. Si se produce una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, la administración se debe interrumpir de forma permanente e iniciar un tratamiento adecuado.

#### Pancreatitis aguda relacionada con la interrupción del tratamiento con Myalept

El incumplimiento o interrupción brusca del tratamiento con Myalept puede empeorar la hipertrigliceridemia y la pancreatitis relacionada, especialmente en pacientes con factores de riesgo de sufrir pancreatitis (p. ej., antecedentes de pancreatitis, hipertrigliceridemia grave). Si un paciente desarrolla pancreatitis durante su tratamiento con metreleptina, se recomienda no interrumpir el tratamiento, ya que hacerlo de forma brusca puede agravar el estado. Si el tratamiento con metreleptina se debe interrumpir por algún motivo, se recomienda disminuir de forma progresiva la dosis durante un periodo de dos semanas, junto a una dieta baja en grasas. Durante esta disminución progresiva, controle los niveles de triglicéridos y considere iniciar o ajustar la dosis de medicamentos hipolipemiantes según sea necesario. Si aparecen

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



signos y/o síntomas compatibles con pancreatitis, debe realizarse una evaluación clínica adecuada.

#### **Hipoglucemia con uso concomitante de insulina y otros antidiabéticos**

Existe un riesgo de sufrir hipoglucemia en pacientes tratados con Myalept que estén tomando medicamentos antidiabéticos, en especial insulina o secretagogos de insulina (p. ej., sulfonilureas). Se pueden necesitar grandes reducciones de dosis de un 50 % o más de los niveles basales requeridos de insulina en las dos primeras semanas del tratamiento. Una vez que los niveles requeridos de insulina se hayan establecido, también puede resultar necesario realizar ajustes de dosis de otros antidiabéticos en algunos pacientes para minimizar el riesgo de sufrir hipoglucemias.

Supervise con atención la glucosa en sangre de los pacientes con tratamiento concomitante de insulina, en especial de aquellos que tomen dosis altas, o secretagogos de insulina y tratamientos combinados. Se debe indicar a los pacientes y cuidadores que comprendan cuáles son los signos y síntomas de hipoglucemia.

En estudios clínicos, la hipoglucemia se ha tratado con ingestas de alimentos/bebidas y modificando la dosis de medicamentos antidiabéticos. En caso de que se produzcan episodios de hipoglucemia de naturaleza no grave, debe considerarse el tratamiento de ingesta de alimentos como opción alternativa al ajuste de dosis de antidiabéticos, según la opinión del médico responsable.

Se recomienda cambiar el lugar de inyección a los pacientes a los que se les administra insulina (u otros medicamentos por vía subcutánea) y Myalept.

#### **Linfoma de células T**

Se han notificado casos de linfomas de células T durante el uso de Myalept, en estudios clínicos. No se ha establecido una relación causal entre el tratamiento con este medicamento y el desarrollo y/o la progresión de los linfomas.

Los riesgos y beneficios del tratamiento deben analizarse con detenimiento en pacientes con lipodistrofia adquirida generalizada y/o los pacientes con alteraciones hematológicas (que incluye leucocitopenia, neutrocitopenia, trastornos de la médula ósea, linfoma y/o linfadenopatía).

#### **Inmunogenicidad**

En estudios clínicos, los pacientes produjeron anticuerpos antifármaco (ADA, por sus siglas en inglés) dirigidos contra la metreleptina de manera muy frecuente (88 %). Se ha observado in vitro una actividad neutralizante de la reacción entre la metreleptina y un receptor recombinante de leptina en sangre en la mayoría de pacientes, pero el impacto en la eficacia de la metreleptina, no se ha podido determinar de forma clara.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los pacientes con infecciones graves y severas, debe ser el médico quien decida si se debe continuar con la administración de metreleptina. No se puede excluir una asociación entre el desarrollo de una actividad neutralizante frente a la metreleptina y la aparición de infecciones importantes y graves.

Aunque no se ha confirmado en ensayos clínicos, los anticuerpos neutralizantes, en teoría, pueden afectar a la actividad de la leptina endógena.

#### Embarazo

Pueden producirse embarazos no planificados debido al restablecimiento de la liberación de hormonas luteinizantes (LH).

#### Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### Reacciones adversas:

##### Resumen del perfil de seguridad

Un total de 148 pacientes con lipodistrofia parcial y generalizada recibieron el tratamiento con metreleptina durante los ensayos clínicos.

Se analizaron datos sobre la seguridad y la eficacia en un subgrupo de pacientes con lipodistrofia parcial con las siguientes características: pacientes de 12 años o mayores que muestran un nivel de leptina  $< 12$  ng/ml, TG  $\geq 5,65$  mmol/l y/o una HbA1c  $\geq 8$  %.

Las reacciones adversas que se notificaron en pacientes con lipodistrofia generalizada y en el subgrupo de lipodistrofia parcial se incluyen en la Tabla 7. Además, también se incluyen las reacciones adversas de fuentes poscomercialización. Las reacciones adversas más comunes observadas en los estudios clínicos fueron la hipoglucemia (14 %) y peso disminuido (17 %).

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas aparecen clasificadas en función al Sistema de clasificación de órganos de MedDRA y su frecuencia absoluta en la Tabla 7. Las frecuencias se clasifican como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Debido al número de pacientes con lipodistrofia parcial y generalizada tratados en ensayos clínicos, no se puede identificar con certeza los efectos originados con una frecuencia  $< 1$  %.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla de Reacciones adversas notificadas con Myalept en >1 paciente durante los estudios clínicos de pacientes con lipodistrofia generalizada y en el subgrupo de lipodistrofia parcial y la experiencia postcomercialización:

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida*
Infecciones e infestaciones			Gripe, neumonía
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia	Apetito disminuido	Diabetes <i>mellitus</i> , hiperfagia, resistencia a la insulina
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	
Trastornos cardiacos			Taquicardia
Trastornos vasculares			Trombosis venosa profunda
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Tos, derrame pleural, disnea
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, náuseas	Dolor en la zona superior del abdomen, diarrea, pancreatitis, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia	Prurito, erupción, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y			Artralgia, mialgia

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida*
del tejido conectivo			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Menorragia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Fatiga, hematomas en la zona de inyección, eritemas en la zona de inyección, reacción en la zona de inyección	Tejido adiposo aumentado, hemorragia en la zona de inyección, dolor en la zona de inyección, prurito en la zona de inyección, hinchazón en la zona de inyección, malestar general, hinchazón periférica
Exploraciones complementarias	Bajada de peso	Anticuerpos neutralizantes	Glucosa en sangre anormal, aumento de los triglicéridos en sangre, presencia de un anticuerpo fármaco específico, hemoglobina glucosilada elevada, peso aumentado

\*Experiencia global poscomercialización

### Pancreatitis aguda relacionada con la interrupción del tratamiento con metreleptina

En los estudios clínicos, seis pacientes (cuatro con lipodistrofia generalizada y dos con lipodistrofia parcial) padecieron pancreatitis a consecuencia del tratamiento. Todos los pacientes contaban con antecedentes de pancreatitis y de hipertrigliceridemia. Se sospechó que una interrupción brusca y/o el incumplimiento terapéutico de la pauta posológica de metreleptina contribuyeron a la aparición de pancreatitis en dos de los

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes. Se sospechó que la causa de la pancreatitis sufrida por estos pacientes fue la hipertrigliceridemia. Por lo tanto, la interrupción de un tratamiento eficaz contra la hipertrigliceridemia provoca un riesgo mayor de sufrir pancreatitis.

### Hipoglucemia

La metreleptina puede reducir la resistencia a la insulina en pacientes diabéticos, lo que derivaría en una hipoglucemia en pacientes con lipodistrofia y una diabetes coexistente. La hipoglucemia, que se considera que está relacionada con el tratamiento con metreleptina, se produjo en un 14,2 % de los pacientes estudiados. Todos los casos de hipoglucemia de los que se informó en pacientes con lipodistrofia generalizada y pertenecientes al subgrupo de lipodistrofia parcial fueron de naturaleza suave, sin muestras de secuelas médicas o iniciales. En general, la mayor parte de los episodios pudieron tratarse mediante la ingesta de alimentos y solo hubo relativamente pocas modificaciones de la dosis del medicamento antidiabético.

### Linfoma de células T

Se han notificado tres casos de linfomas de células T durante el uso de metreleptina en estudios clínicos. Los tres pacientes tenían lipodistrofia adquirida generalizada. A dos de estos pacientes se les diagnosticó un linfoma de células T periférico durante la administración del medicamento. Ambos sufrían una inmunodeficiencia y alteraciones hematológicas importantes antes de iniciar el tratamiento, incluidos trastornos de la médula ósea. Se notificó un caso aislado de linfoma anaplásico de células grandes en un paciente pediátrico sometido al tratamiento con el medicamento que no tenía alteraciones hematológicas antes de iniciar el tratamiento.

### Inmunogenicidad

En ensayos clínicos (estudios NIH 991265/20010769 y FHA101), la tasa de ADA para los pacientes estudiados con lipodistrofia generalizada y los pacientes con lipodistrofia parcial, en conjunto con los datos disponibles, fue del 88 % (65 de 74 pacientes). Se ha observado in vitro una actividad neutralizante de la reacción entre la metreleptina y un receptor recombinante de leptina en sangre en la mayoría de pacientes pertenecientes a un grupo amplio (98 de 102 pacientes, o el 96 %), pero no se ha podido determinar de forma clara su impacto en la eficacia de la metreleptina.

Cinco pacientes con lipodistrofia generalizada experimentaron infecciones graves y/o severas que se asociaron de manera temporal con >80 % a la actividad neutralizante contra la metreleptina. Entre estos acontecimientos se incluyeron: un episodio de apendicitis aguda y grave en un paciente; dos episodios de neumonía grave y severa en pacientes; un único episodio de sepsis grave y severa y de gingivitis intensa pero leve en un paciente; y seis episodios de sepsis o bacteriemia graves y severas y un episodio de otitis intensa pero leve en un paciente. Se asoció de forma temporal una

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



infección severa de apendicitis con la actividad neutralizante contra la metreleptina en un paciente con lipodistrofia parcial que no figuraba en el subgrupo de lipodistrofia parcial. A pesar de que se asociara de forma temporal, no es posible confirmar ni rechazar de forma clara una relación directa entre el tratamiento con metreleptina tomando como base el conjunto de datos disponibles actualmente. Los pacientes con lipodistrofia que presentaban una actividad neutralizante contra la metreleptina e infecciones concurrentes respondieron al tratamiento habitual.

#### Reacciones en la zona de inyección

Se notificaron reacciones en la zona de inyección en un 3,4 % de los pacientes con lipodistrofia tratados con metreleptina. Todos los episodios que se notificaron en los ensayos clínicos en pacientes con lipodistrofia mostraron una gravedad leve o moderada, y ninguno conllevó la interrupción del tratamiento. La mayor parte de los episodios se produjeron durante los 1 o 2 primeros meses del inicio del tratamiento.

#### Población pediátrica

En los dos ensayos clínicos realizados (NIH 991265/20010769 y FHA101), 52 pacientes pediátricos participaron y fueron expuestos a la metreleptina (4 en el subgrupo de pacientes con lipodistrofia parcial y 48 con lipodistrofia generalizada). Hay datos limitados de niños menores de 2 años de pacientes con lipodistrofia generalizada, al igual que ocurre con los niños menores de 12 años en el caso de pacientes con lipodistrofia parcial.

En general, la seguridad y tolerabilidad de la metreleptina son similares en niños y adultos.

En el caso de los pacientes con lipodistrofia generalizada, la incidencia global de reacciones adversas era similar, con independencia de la edad. Se notificaron reacciones adversas graves en dos pacientes, que sufrieron un agravamiento de la hipertensión y linfoma anaplásico de células grandes.

En el caso de los pacientes con lipodistrofia parcial, las evaluaciones entre grupos de edad son limitadas debido al pequeño tamaño de la muestra. No se notificaron reacciones adversas en los pacientes pediátricos del subgrupo de lipodistrofia parcial.

#### Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones en humanos.

La leptina es una citocina y puede alterar la síntesis de enzimas del citocromo P450 (CYP450). Como no puede descartarse que la metreleptina reduzca la exposición a los sustratos del CYP3A mediante la inducción enzimática, la eficacia de los anticonceptivos hormonales podría reducirse si se administran de forma simultánea a

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



metreleptina. Por ello, se debe considerar el uso de un método anticonceptivo no hormonal adicional durante el tratamiento. El efecto de la metreleptina en las enzimas del CYP450 puede ser relevante clínicamente para sustratos del CYP450 con un índice terapéutico estrecho, en el que la dosis se ajuste de forma individual. Tras el inicio o la interrupción del tratamiento con metreleptina, se debe realizar una supervisión del efecto (p. ej., warfarina) o de la concentración de fármacos (p. ej., ciclosporina o teofilina) a los pacientes tratados con este tipo de agentes, y ajustar la dosis específica del fármaco según sea necesario. Al comenzar el tratamiento con Myalept, existe el riesgo de que los pacientes que estén tomando medicamentos antidiabéticos (en particular, insulina o secretagogos de insulina) sufran hipoglucemias.

Vía de administración: Subcutánea

**Dosificación y Grupo etario:**

La dosis diaria recomendada de metreleptina se calcula en función del peso corporal, tal y como se establece en la Tabla 1.

Para garantizar que los pacientes y cuidadores comprendan cuál es la dosis correcta a ser inyectada, el médico debe prescribir la dosis adecuada en miligramos y el volumen en mililitros. Para evitar errores de medicación incluida sobredosis, para el cálculo de la dosis y ajuste de la dosis se deben seguir las siguientes directrices. Se recomienda revisar cada seis meses la técnica de autoadministración del paciente durante el tratamiento con Myalept.

Para calcular la dosis, se debe utilizar siempre el peso corporal real al inicio del tratamiento.

Tabla 1 Dosis recomendada de metreleptina

Peso de referencia	Dosis diaria inicial (volumen de inyección)	Ajustes de dosis (volumen de inyección)	Dosis diaria máxima (volumen de inyección)
Mujeres y hombres ≤40 kg	0,06 mg/kg (0,012 ml/kg)	0,02 mg/kg (0,004 ml/kg)	0,13 mg/kg (0,026 ml/kg)
Hombres >40 kg	2,5 mg (0,5 ml)	De 1,25 mg (0,25 ml) a	10 mg (2 ml)

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		2,5 mg (0,5 ml)	
Mujeres >40 kg	5 mg (1 ml)	De 1,25 mg (0,25 ml) a 2,5 mg (0,5 ml)	10 mg (2 ml)

### Ajustes de dosis

La dosis se podría disminuir o aumentar a la dosis máxima que figura en la Tabla 1 en función de la respuesta clínica (p. ej., regulación metabólica inadecuada) u otra consideración (p. ej., problemas de tolerabilidad, excesiva pérdida de peso, en especial en pacientes pediátricos). La dosis máxima tolerada puede ser inferior a la dosis diaria máxima indicada en la Tabla 1, debido a una pérdida excesiva de peso, incluso si la respuesta metabólica es incompleta.

Una respuesta clínica mínima se establece, al menos como:

- una reducción del 0,5 % de la HbA1c y/o una reducción del 25 % en los niveles requeridos de insulina

y/o

- una reducción del 15 % de los triglicéridos (TGs)

Si transcurridos seis meses de tratamiento no se observa una respuesta clínica, el médico se debe asegurar de que el paciente cumple con la técnica de administración, recibe la dosis adecuada y sigue la dieta. Considere aumentar la dosis antes de detener el tratamiento.

Se puede considerar un aumento de la dosis de metreleptina en adultos y niños en función de una respuesta clínica incompleta tras un mínimo de seis meses de tratamiento, lo que permite reducir el uso de medicamentos que disminuyan los niveles de insulina concomitante, medicamentos que disminuyan niveles lípidos y medicamentos antidiabéticos de administración oral.

Las reducciones de HbA1c y triglicéridos podrían no observarse en niños, ya que las anomalías metabólicas pueden no presentarse al comienzo del tratamiento. Prevemos que la mayoría de los niños requerirá un aumento de la dosis por kg, en particular cuando alcancen la pubertad. Se podría observar un aumento en las anomalías de HbA1c y triglicéridos, lo que requerirá un aumento de la dosis. Los ajustes de dosis en

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



niños sin anomalías metabólicas se deben realizar principalmente de acuerdo con los cambios de peso.

Los aumentos de dosis no se deben realizar con una frecuencia superior a las 4 semanas. Las disminuciones de dosis en función de la pérdida de peso se pueden realizar semanalmente.

Existe riesgo de hipoglucemia en los pacientes tratados con Myalept sometidos a un tratamiento antidiabético. Podría ser necesario realizar grandes reducciones de dosis de un 50 % o más de los niveles basales requeridos de insulina en las fases iniciales del tratamiento. Una vez que los niveles requeridos de insulina se hayan establecido, también podría resultar necesario realizar ajustes de dosis de otros tratamientos antidiabéticos en algunos pacientes para minimizar el riesgo de sufrir hipoglucemias.

#### **Interrupción en pacientes con riesgo de sufrir pancreatitis**

Cuando el tratamiento con Myalept se interrumpa en pacientes con factores de riesgo para pancreatitis (p. ej., antecedentes de pancreatitis, hipertrigliceridemia grave), se recomienda reducir la dosis de forma progresiva durante un periodo de dos semanas junto con una dieta baja en grasas. Durante esta reducción progresiva, controle los niveles de triglicéridos y considere iniciar o ajustar la dosis de medicamentos hipolipemiantes, según sea necesario. Si aparecen signos y/o síntomas compatibles con pancreatitis, se debe realizar una evaluación clínica adecuada.

#### **Dosis olvidadas**

Si el paciente olvida tomar una dosis, esta dosis debe administrarse cuando se de cuenta del olvido y la pauta posológica normal se debe retomar al día siguiente.

#### **Poblaciones especiales**

##### **Población de edad avanzada**

Los ensayos clínicos realizados con metreleptina no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a la de los pacientes jóvenes. En general, la selección y modificación de la dosis para un paciente de edad avanzada se debe hacer con cautela, aunque no se recomienda un ajuste específico de la dosis.

##### **Insuficiencia hepática y renal**

No se ha estudiado la metreleptina en pacientes con la función hepática o renal alterada. No se pueden realizar recomendaciones de dosis.

##### **Población pediátrica**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han establecido todavía la seguridad y la eficacia de la metreleptina en niños de 0 a 2 años con lipodistrofia generalizada y niños de 0 a 12 años con lipodistrofia parcial. Se dispone de muy pocos datos de niños, en especial de niños menores de 6 años, con lipodistrofia generalizada.

**Forma de administración**

Vía subcutánea.

Los profesionales sanitarios deben proporcionar formación a los pacientes y cuidadores sobre la reconstitución del producto y la técnica de inyección subcutánea adecuada con el objetivo de evitar la inyección intramuscular en pacientes con poco tejido adiposo subcutáneo.

Los pacientes y/o cuidadores deben preparar y administrar la primera dosis del medicamento bajo supervisión de un profesional sanitario cualificado.

La inyección debe administrarse a la misma hora todos los días. Se puede administrar en cualquier momento del día, sin importar el horario de las comidas.

La solución reconstituida debe inyectarse en el tejido del abdomen, el muslo o la parte superior del brazo. Se recomienda que los pacientes usen lugares de inyección diferentes cada día cuando se inyecten en la misma zona. Las dosis que superen 1 ml se podrán administrar en dos inyecciones (la dosis diaria total dividida por igual) para minimizar las posibles molestias ocasionadas en el lugar de inyección por el volumen de ésta. Al dividir la dosis por su volumen, se pueden administrar las dosis, una después de la otra, en diferentes zonas de inyección.

Al prescribir pequeñas dosis/volúmenes (p. ej., en el caso de niños), los viales se mantendrán prácticamente llenos con el producto tras la extracción de la dosis requerida. El producto reconstituido restante se debe descartar tras su uso.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, y la información destinada a los pacientes incluida en el prospecto.

Tabla 2 Cálculo de la dosis

Peso y sexo	Cálculo de la dosis inicial
-------------	-----------------------------

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<p><b>Dosis única diaria para hombres y mujeres con un peso ≤40 kg</b></p>	<p><b>Peso (kg) x 0,06 mg/kg = Dosis inicial diaria e individual para el paciente en mg</b></p> <p><b>Peso (kg) x 0,012 ml/kg = Volumen inicial diario y específico para inyectar al paciente en ml</b></p> <p><b>Ejemplo:</b>  <b>Un paciente de 25 kg inicia con una dosis de 0,06 mg/kg de Myalept. Dosis específica para el paciente = 1,5 mg</b>  <b>Un paciente de 25 kg inicia con una dosis de 0,012 ml/kg = 0,3 ml de solución inyectable de Myalept</b></p>
<p><b>Dosis única diaria para hombres con un peso &gt;40 kg</b></p>	<p><b>Dosis única diaria, individual para el paciente en mg = 2,5 mg</b></p> <p><b>Cantidad de dosis única diaria a inyectarse = 0,5 ml</b></p>
<p><b>Dosis única diaria para mujeres con un peso &gt;40 kg</b></p>	<p><b>Dosis única diaria, individual para el paciente en mg = 5 mg</b></p> <p><b>Cantidad de dosis única diaria a inyectarse = 1 ml</b></p>

**Tabla 3 Jeringa necesaria para la reconstitución de Myalept con agua para preparaciones inyectables**

Jeringa	Longitud y calibre de la aguja
3,0 ml	<p><b>Calibre 21</b></p> <p><b>Aguja de 40 mm</b></p>

**Tabla 4 Jeringa de administración necesaria por dosis de Myalept**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Jeringa	Longitud y calibre de la aguja	Intervalo de dosis de Myalept que debe administrarse
Jeringa de insulina de 100 U de 0,3 ml	Calibre 30 Aguja de 8 mm	Para dosis de un: Volumen diario $\leq 1,5$ mg/ $\leq 0,3$ ml
1,0 ml	Calibre 30 Aguja de 13 mm	Para dosis de un: Volumen diario $> 1,5-5$ mg/ $0,3-1,0$ ml
2,5 ml	Calibre 30 Aguja de 13 mm	Para dosis de un: Volumen diario $> 5-10$ mg/ $> 1,0$ ml

Para calcular la dosis en pacientes que pesen menos de 40 kg, se debe utilizar el peso corporal real al inicio del tratamiento; para los pacientes que pesen menos o igual a 25 kg, consultar la Tabla 5 para ver la dosis inicial.

Tabla 5 Tabla de conversión para la jeringa de insulina de 100 U de 0,3 ml

Peso del niño	Dosis de Myalept	Cantidad real de la solución*	Cantidad de solución redondeada	Volumen de medida de "unidad" en jeringa de 0,3 ml para inyectarse
9 kg	0,54 mg	0,108 ml	0,10 ml	10
10 kg	0,60 mg	0,120 ml	0,12 ml	12
11 kg	0,66 mg	0,132 ml	0,13 ml	13
12 kg	0,72 mg	0,144 ml	0,14 ml	14
13 kg	0,78 mg	0,156 ml	0,15 ml	15

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Peso del niño	Dosis de Myalept	Cantidad real de la solución*	Cantidad de solución redondeada	Volumen de medida de "unidad" en jeringa de 0,3 ml para inyectarse
14 kg	0,84 mg	0,168 ml	0,16 ml	16
15 kg	0,90 mg	0,180 ml	0,18 ml	18
16 kg	0,96 mg	0,192 ml	0,19 ml	19
17 kg	1,02 mg	0,204 ml	0,20 ml	20
18 kg	1,08 mg	0,216 ml	0,21 ml	21
19 kg	1,14 mg	0,228 ml	0,22 ml	22
20 kg	1,20 mg	0,240 ml	0,24 ml	24
21 kg	1,26 mg	0,252 ml	0,25 ml	25
22 kg	1,32 mg	0,264 ml	0,26 ml	26
23 kg	1,38 mg	0,276 ml	0,27 ml	27
24 kg	1,44 mg	0,288 ml	0,28 ml	28
25 kg	1,50 mg	0,300 ml	0,30 ml	30

\*Nota: La dosis inicial y los incrementos de esta deben redondearse a la baja hasta el valor de 0,01 ml más cercano

La dosis diaria única de Myalept puede aumentarse por incrementos, tal y como se muestra en la Tabla 6, hasta alcanzar la dosis diaria máxima.

Tabla 6 Cálculo de ajustes de dosis

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ajustar la dosis de la siguiente manera (si es necesario)	Actuación
Hombre y mujeres $\leq 40$ kg	<p><b>Peso (kg) x 0,02 mg/kg = cantidad de ajuste de dosis en mg</b></p> <p><b>Ejemplo: un paciente de 15 kg empieza con una dosis de 0,06 mg/kg de Myalept. La dosis individual para el paciente = 0,9 mg. Un incremento de dosis de 0,02 mg/kg aumenta la dosis diaria a 0,08 mg/kg = 1,2 mg. El volumen diario total a inyectarse es la dosis total en mg/5, en este caso serían 1,2 mg/5 = 0,24 ml, que equivale a 24 unidades en la jeringa de insulina de 0,3 ml.</b></p>

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<b>Hombre y mujeres &gt;40 kg</b>	<p><b>En el caso de los pacientes que pesen más de 40 kg, un ajuste creciente de la dosis diaria sería un volumen de inyección de 1,25 mg o 0,25 ml.</b></p> <p><b>El volumen diario total a inyectarse es la dosis total en mg/5.</b></p> <p><b>Ejemplo: un paciente varón comienza con una dosis diaria de 2,5 mg/kg de Myalept. Un incremento de la dosis de 1,25 mg aumenta la dosis diaria a 3,75 mg.</b></p> <p><b>El volumen diario total a inyectarse es 3,75 mg/5 = 0,75 ml.</b></p> <p><b>La dosis diaria máxima para hombre y mujeres es un volumen de inyección de 10 mg o 2 ml.</b></p>
-----------------------------------	--

**Condición de venta: Venta con fórmula médica**

**Norma farmacológica: 8.2.7.0.N240, únicamente con la indicación Está indicado como complemento a la dieta a modo de tratamiento sustitutivo para tratar las complicaciones derivadas de un déficit de leptina en pacientes:**

- **con lipodistrofia adquirida generalizada (síndrome de Lawrence) o lipodistrofia congénita generalizada (síndrome de Berardinelli-Seip) confirmadas genéticamente, en adultos y niños de 2 años o mayores.**
- **con lipodistrofia parcial familiar o lipodistrofia adquirida parcial (síndrome de Barraquer-Simons) confirmadas, en adultos y niños de 12 años o mayores para los cuales los tratamientos habituales no hayan logrado un control metabólico adecuado.**

**Se ha verificado que actualmente no existen alternativas terapéuticas disponibles en el país, para la indicación autorizada, que actualmente el medicamento no se encuentra en investigación y no se comercializa, cumpliendo con los criterios del Decreto 481 de 2004 por lo tanto la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concluye incluye en forma temporal en el Listado de Medicamentos Vitales no**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



disponibles el medicamento para ser usado únicamente en la indicación autorizada, hasta que cuente con registro sanitario y se encuentre disponible.

Cabe recordar que debe darse cumplimiento a lo estipulado en

- La circular DG-100-00022-13 sobre autorización de importación de medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente
- Programa nacional de Farmacovigilancia Resolución 1403 de 2007
- Decreto 843 de 2016 sobre reporte inmediato de la no comercialización del medicamento. Cuentan con el modulo traza de Invima a un clic como lo estipula la Circular 1000\_007\_19. Acceden por la siguiente ruta [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) > consultas y servicios en línea > Invima a un clic

En cuanto al inserto e información para prescribir deben ajustarse a las indicaciones del presente concepto y presentarse junto con la solicitud del registro sanitario

Así mismo, se recomienda aprobar el plan de gestión del riesgo-PGR versión 1 del producto Myalept.

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

### 3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

#### 3.2.1 ABXEDA

Expediente : 20152642  
Radicado : 20181210745 / 20191066975 / 20191110825  
Fecha : 12/06/2019  
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:

Cada vial de 16mL contiene 400 mg de Bevacizumab

Cada vial de 4mL contiene 100 mg de Bevacizumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para Infusión

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Indicaciones:

Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2<sup>a</sup> (INF)

En combinación con quimioterapia basada en platino, en primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), no escamoso, irreseccable, localmente avanzado, metastásico o recurrente.

En combinación con carboplatino y Paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante (“front line”) de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio III con citoreducción sub-óptima o no cirugía de cito-reducción y estadio IV.

En asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más Paclitaxel o topotecan más Paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante, o metastásico.

En combinación con Erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CONM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irreseccable conmutaciones activadoras del gen EGFR.

#### Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad: a Bevacizumab; a cualquier componente de la formulación; a productos de células de ovario de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.
- Metástasis al SNC sin tratamiento
- Embarazo

#### Precauciones y advertencias:

- Perforación/fístula gastrointestinal: La perforación gastrointestinal (a veces fatal) en pacientes que reciben productos de Bevacizumab varía entre 0.3% y 3%; suspender los productos de Bevacizumab en pacientes con perforación GI. Una mayor incidencia de perforación GI se asocia con antecedentes de radiación pélvica previa. La mayoría de los casos de perforación GI ocurrieron dentro de los 50 días de la primera dosis de Bevacizumab. La perforación puede complicarse por abscesos intraabdominales, formación de fístulas y / o desviación del requerimiento de ostomía. Las fístulas serias (incluidas fístulas traqueoesofágicas, broncopleurales, biliares, vaginales, renales y vesicales) se han reportado

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con mayor incidencia en pacientes que reciben productos de Bevacizumab (en comparación con pacientes que reciben quimioterapia), y la mayor incidencia ocurre en pacientes con cáncer de cuello uterino. La mayoría de las fístulas ocurrieron dentro de los 6 meses posteriores a la primera dosis de Bevacizumab. Los pacientes que desarrollan fístula vaginal gastrointestinal también pueden tener obstrucción intestinal que requiere intervención quirúrgica y desviación de la ostomía. Evite los productos de Bevacizumab en pacientes con cáncer de ovario con evidencia de afectación recto-sigmoidea (mediante examen pélvico) o afectación intestinal (en la tomografía computarizada) o síntomas clínicos de obstrucción intestinal. Descontinuar en pacientes que desarrollan perforación gastrointestinal, fístula traqueoesofágica, cualquier fístula de grado 4 o formación de fístulas que involucre cualquier órgano interno.

- **Insuficiencia cardíaca:** en una declaración científica de la American Heart Association, se ha determinado que Bevacizumab es un agente que puede causar toxicidad miocárdica directa reversible o exacerbar la disfunción miocárdica subyacente (magnitud: moderado / mayor) (AHA [Página 2016]). Bevacizumab no está indicado para su uso en combinación con quimioterapia basada en antraciclina. La incidencia de disfunción ventricular izquierda grado  $\geq 3$  fue mayor en los pacientes que recibieron Bevacizumab con quimioterapia en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia sola (1% frente a 0,6%). Entre los pacientes que recibieron terapia previa con antraciclina, la incidencia de insuficiencia cardíaca fue más alta en los pacientes que recibieron Bevacizumab con quimioterapia, en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia sola (4% frente a 0,6%). En pacientes no tratados previamente con neoplasia maligna hematológica, la incidencia de insuficiencia cardíaca y la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) disminuyeron en los pacientes que recibieron Bevacizumab con quimioterapia basada en antraciclina (en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia basada en antraciclina sola). La proporción de pacientes con una disminución de FEVI (desde el inicio) de  $\geq 20\%$  o una disminución desde el inicio del 10% hasta  $<50\%$  fue mayor en los pacientes que recibieron Bevacizumab con quimioterapia en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia sola (10% frente a 5%). El tiempo hasta el inicio de la disfunción del ventrículo izquierdo o la IC fue de 1 a 6 meses después de la primera dosis de Bevacizumab en la mayoría de los pacientes; La insuficiencia cardíaca se resolvió en casi dos tercios de los pacientes. Suspender los productos de Bevacizumab en pacientes que desarrollan insuficiencia cardíaca.

- **Hemorragia:** La hemorragia grave o mortal, que incluye hemoptisis, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, hemorragia del sistema nervioso central, epistaxis y hemorragia vaginal, se produce hasta 5 veces más frecuentemente en pacientes que reciben productos de Bevacizumab. No administre productos de Bevacizumab a pacientes con antecedentes recientes de hemoptisis ( $\geq 2.5$  ml de sangre roja). Interrumpir en pacientes que desarrollan hemorragia grado 3 a 4. Se ha informado hemorragia pulmonar grave o mortal en casi un tercio de los pacientes que recibieron Bevacizumab más quimioterapia para el cáncer

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de pulmón no microcítico (NSCLC) con histología de células escamosas (no una indicación aprobada por la FDA), así como una pequeña porción de NSCLC con histología no escamosa; mientras que no ocurrieron casos en pacientes que recibieron solo quimioterapia. Las hemorragias menores, incluida la epistaxis de grado 1, pueden ocurrir comúnmente.

- **Hipertensión:** Bevacizumab puede causar y / o empeorar la hipertensión. La incidencia de hipertensión severa aumenta con los productos de Bevacizumab. Controle la hipertensión con terapia antihipertensiva. Monitoree la PA cada 2 a 3 semanas durante el tratamiento con Bevacizumab y regularmente después de la interrupción si ocurre o empeora la hipertensión inducida por Bevacizumab. Retener el tratamiento con Bevacizumab en pacientes con hipertensión grave que no esté controlado con el tratamiento médico (reanude Bevacizumab después de controlar la presión arterial). Interrumpa los productos de Bevacizumab en pacientes que experimenten una crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.
- **Reacciones a la infusión:** pueden aparecer reacciones a la infusión (p. Ej., Hipertensión, crisis hipertensiva [asociadas con signos / síntomas neurológicos], sibilancias, desaturación de oxígeno, hipersensibilidad [grado 3], dolor en el pecho, escalofríos, cefalea, diaforesis) con la primera infusión (poco frecuente); las reacciones severas fueron raras. Disminuya la velocidad de infusión para reacciones de infusión leves / clínicamente insignificantes. Interrumpir la infusión para reacciones de infusión clínicamente significativas y considerar la reanudación a una velocidad más lenta después de la resolución. Suspender el Bevacizumab para la reacción de infusión severa y administrar la terapia médica apropiada (por ejemplo, epinefrina, corticosteroides, antihistamínicos intravenosos, broncodilatadores y/o oxígeno).
- **Mortalidad:** Bevacizumab, en combinación con quimioterapia (o terapia biológica), se asocia con un mayor riesgo de mortalidad relacionada con el tratamiento; se identificó un mayor riesgo de eventos adversos fatales en un metaanálisis de 16 ensayos en el que se utilizó Bevacizumab para el tratamiento de diversos cánceres (cáncer de mama, cáncer colorrectal, NSCLC, cáncer de páncreas, cáncer de próstata y cáncer de células renales) y se comparó a la quimioterapia sola (Ranpura 2011).
- **Fascitis necrosante:** se han notificado casos de fascitis necrotizante, incluidas muertes, en pacientes que reciben Bevacizumab, generalmente secundarios a complicaciones de cicatrización de heridas, perforación GI o formación de fístulas. Descontinuar en pacientes que desarrollan fascitis necrosante.
- **Eventos adversos oculares:** se han informado infecciones oculares graves y pérdida de la visión debido a la endoftalmitis por administración intravítrea (uso / ruta sin indicación).

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Osteonecrosis de la mandíbula (ONJ):** según un documento de posición de la Asociación Americana de Cirujanos Maxilofaciales (AAOMS), la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con la medicación (MRONJ) se ha asociado con bisfosfonatos y otros agentes antirresortivos (Denosumab ) y antiangiogénico agentes (p. ej., Bevacizumab, sunitinib) usados para el tratamiento de osteoporosis o malignidad. Los agentes antiangiogénicos, cuando se administran de forma concomitante con agentes antirresortivos, se asocian con un mayor riesgo de ONM. Otros factores de riesgo para MRONJ incluyen cirugía dentoalveolar (por ejemplo, extracción dental, implantes dentales), enfermedad dental inflamatoria preexistente y el uso concomitante de corticosteroides. El AAOMS sugiere que, si es médicamente permisible, el inicio de los agentes antiangiogénicos para el tratamiento del cáncer debe retrasarse hasta alcanzar la salud dental óptima (si se requieren extracciones, la terapia con antiangiogénesis debe retrasarse hasta que el sitio de extracción se haya mucosalizado o hasta después de una cicatrización ósea adecuada). Una vez que se inicia la terapia antiangiogénica para la enfermedad oncológica, se deben evitar los procedimientos que involucran lesiones óseas directas y la colocación de implantes dentales. Los pacientes que desarrollan ONM durante el tratamiento deben recibir atención de un cirujano oral (AAOMS [Ruggiero 2014]). También se han notificado casos de ONM no mandibular en pacientes pediátricos que recibieron Bevacizumab (el Bevacizumab no está aprobado para uso en pacientes pediátricos).
- **Insuficiencia ovárica:** en las mujeres premenopáusicas con tumores sólidos que reciben terapia adyuvante, la incidencia de insuficiencia ovárica fue del 34% para el Bevacizumab con quimioterapia versus el 2% para la quimioterapia sola. La recuperación de la función ovárica (reanudación de la menstruación, prueba de embarazo de  $\beta$ -HCG sérica positiva o nivel de FSH  $<30$  mUI / ml) en todos los puntos en el período posterior al tratamiento después de la interrupción del Bevacizumab se demostró en aproximadamente una quinta parte de las mujeres que recibieron Bevacizumab. Se desconocen los efectos a largo plazo del Bevacizumab sobre la fertilidad. Las mujeres con potencial reproductivo deben ser informadas del riesgo potencial de falla ovárica antes del inicio del Bevacizumab.
- **Síndrome de encefalopatía reversible posterior:** se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES). Los síntomas (que incluyen dolor de cabeza, convulsiones, confusión, letargo, ceguera u otra visión o trastornos neurológicos) pueden ocurrir de 16 horas a 1 año después del inicio del tratamiento. PRES también puede estar asociado con hipertensión leve a severa. La resonancia magnética es necesaria para confirmar el diagnóstico de PRES. Suspender los productos de Bevacizumab en pacientes que desarrollan PRES. La resolución de los síntomas generalmente ocurre unos días después de la interrupción; sin embargo, las secuelas neurológicas pueden permanecer. La seguridad de la reiniciación del tratamiento después de PRES no se conoce.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Proteinuria/síndrome nefrótico:** los productos de Bevacizumab se asocian con una mayor incidencia y severidad de proteinuria. Grado 3 (tiras reactivas para la orina 4+ o > 3.5 g proteínas / 24 horas) y proteinuria grado 4 (síndrome nefrótico) han ocurrido en estudios clínicos. La incidencia global de todos los grados de proteinuria en un estudio fue del 20%. La mediana de aparición de proteinuria fue de 5,6 meses (rango: 0,5 a 37 meses) después de la iniciación de Bevacizumab y el tiempo medio de resolución fue ~ 6 meses. La proteinuria no se resolvió en el 40% de los pacientes después de una mediana de seguimiento de 11,2 meses y requirió la interrupción del Bevacizumab en casi un tercio de los pacientes. Un análisis conjunto de 7 estudios encontró que el 5% de los pacientes que recibieron Bevacizumab en combinación con quimioterapia experimentaron grados 2 a 4 de proteinuria (tira reactiva de orina 2+ o > 1 g de proteína / 24 horas o síndrome nefrótico), que se resolvió en casi tres cuartos de pacientes; Bevacizumab se reinició en el 42% de los pacientes, aunque casi la mitad de los pacientes que reiniciaron experimentaron proteinuria recurrente grados 2 a 4. Síndrome nefrótico ha ocurrido (raramente) en pacientes que reciben Bevacizumab, a veces con resultado fatal. En algunos casos, la biopsia renal de pacientes con proteinuria demostró hallazgos consistentes con microangiopatía trombótica. Un gran análisis retrospectivo que comparó el Bevacizumab con la quimioterapia con la quimioterapia sola encontró tasas más altas de elevaciones séricas de creatinina (1,5 a 1,9 veces el valor inicial) en pacientes que recibieron Bevacizumab; la creatinina sérica no volvió a la línea de base en aproximadamente un tercio de los pacientes que recibieron Bevacizumab. Controle la proteinuria (mediante análisis de orina en tiras en serie) para determinar el desarrollo de proteinuria o el empeoramiento de la proteinuria durante el tratamiento con Bevacizumab. Evaluar aún más con una recolección de orina de 24 horas para  $\geq 2$  + lecturas de la varilla de medición de la orina. Retener Bevacizumab para proteinuria  $\geq 2$  g / 24 horas; reanudar cuando  $< 2$  g / 24 horas. Suspender los productos de Bevacizumab en pacientes que desarrollan síndrome nefrótico. La proporción proteína / creatinina en la orina (UPCR) no parece correlacionarse con la proteína urinaria de 24 horas.
- **Tromboembolismo:** los productos de Bevacizumab se asocian con una mayor incidencia de eventos tromboembólicos arteriales (ATE), que incluyen infarto cerebral, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, isquemia múltiple, angina de pecho y otros ATE, cuando se usan en combinación con quimioterapia. La incidencia más alta de ATE ocurrió en pacientes con glioblastoma. La historia de ATE, diabetes o  $\geq 65$  años de edad puede presentar un riesgo aún mayor. Aunque los pacientes con cáncer ya están en riesgo de TEV, un metanálisis de 15 ensayos controlados ha demostrado un mayor riesgo de TEV en pacientes que recibieron Bevacizumab (Nalluri 2008). Los pacientes que recibieron Bevacizumab más quimioterapia tuvieron una mayor incidencia de TEV de grado 3 o superior en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia sola. Suspender el Bevacizumab en pacientes con TEE grave o TEV de grado 4, incluida embolia pulmonar (se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con Bevacizumab después de un TE).

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Complicaciones de cicatrización de heridas:** La incidencia de curación de heridas y complicaciones quirúrgicas, incluidas las complicaciones graves y fatales, aumenta en los pacientes que reciben productos de Bevacizumab; discontinuar en pacientes que desarrollan complicaciones de curación de heridas que requieren intervención médica. Retenga los productos de Bevacizumab por lo menos 28 días antes de la cirugía electiva. No administre productos Bevacizumab durante al menos 28 días después de la cirugía y hasta que la herida quirúrgica esté completamente cicatrizada. En un estudio controlado en el cual Bevacizumab no se administró dentro de los 28 días de procedimientos quirúrgicos mayores, la incidencia de complicaciones de curación de heridas (incluidas complicaciones graves / mortales) fue mayor en pacientes con mCRC que se sometieron a cirugía mientras recibían Bevacizumab en comparación con pacientes que no recibieron Bevacizumab. En un estudio clínico controlado en pacientes con glioblastoma recidivante o recidivante, la incidencia de eventos de curación de heridas fue mayor en los pacientes que recibieron Bevacizumab en comparación con los pacientes que no recibieron Bevacizumab. En una revisión retrospectiva de las colocaciones del dispositivo de acceso venoso central (un procedimiento menor), se observó un mayor riesgo de dehiscencia de la herida cuando la colocación del puerto y la administración de Bevacizumab se separaron en <14 días (Erinjeri 2011). Si es posible, puede ser más apropiado esperar hasta por lo menos 6 a 8 semanas después de la interrupción del Bevacizumab para procedimientos quirúrgicos mayores (Cortes 2012; Gordon 2009).

#### Preocupaciones relacionadas con la enfermedad:

- **Insuficiencia renal:** se observó un aumento en la presión arterial diastólica y sistólica en una revisión retrospectiva de pacientes con insuficiencia renal (ClCr  $\leq 60$  ml / minuto) que recibieron Bevacizumab para el cáncer de células renales (Gupta 2011).
- **Problemas concurrentes de terapia con medicamentos:** Interacciones medicamentosas: pueden existir interacciones potencialmente significativas, que requieren ajuste de dosis o frecuencia, monitoreo adicional y / o selección de terapia alternativa. Consulte la base de datos de interacciones de medicamentos para obtener información más detallada.

#### Poblaciones especiales:

- **Ancianos:** los pacientes  $\geq 65$  años de edad tienen una mayor incidencia de eventos tromboticos arteriales.
- **Parámetros de monitoreo**
  - Controle la presencia de proteinuria / síndrome nefrótico con una tira reactiva de orina; recoger orina de 24 horas en pacientes con lectura  $\geq 2 +$ . Controle la presión arterial cada 2 a 3 semanas; más frecuentemente si la hipertensión se desarrolla durante la terapia; continúe

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



controlando la presión arterial después de suspenderla debido a la hipertensión inducida por Bevacizumab. Controle de cerca durante la infusión los signos / síntomas de una reacción a la infusión. Monitoree signos / síntomas de perforación GI o fístula (incluyendo dolor abdominal, estreñimiento, vómitos y fiebre), hemorragia (incluyendo epistaxis, hemoptisis, GI y / o sangrado del SNC), tromboembolismo (arterial y venoso), complicaciones de curación de heridas, e insuficiencia cardíaca.

AMD (uso no indicado en la etiqueta): monitoree la presión intraocular y la perfusión de la arteria retiniana. Monitoree los signos / síntomas de endoftalmitis infecciosa y desprendimiento de retina (AAO 2011).

Edema macular diabético (uso no indicado en la etiqueta): monitoree la agudeza visual, el grosor del subcampo central y la presión intraocular; monitorear signos / síntomas de endoftalmitis infecciosa, cataratas y desprendimiento de retina (AAO 2016).

Telangiectasia hemorrágica hereditaria (uso no indicado en la etiqueta): mediciones del gasto cardíaco y respuesta radiológica hepática (mediante ecografía y exámenes de TC hepática) antes del tratamiento inicial y a los 3 y 6 meses después de la primera dosis.

• Consideraciones sobre el embarazo: Con base en los hallazgos en los estudios de reproducción animal y en el mecanismo de acción, Bevacizumab puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. La información de los informes posteriores a la comercialización después de la exposición durante el embarazo es limitada. Las mujeres con potencial reproductivo deben usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante 6 meses después de la última dosis de Bevacizumab. El tratamiento con Bevacizumab también puede aumentar el riesgo de insuficiencia ovárica y afectar la fertilidad; se desconocen los efectos a largo plazo sobre la fertilidad.

Reacciones adversas:

Porcentajes informados como monoterapia y como parte de los regímenes de quimioterapia de combinación. Algunos estudios solo informaron toxicidades hematológicas grados  $\geq 4$  y toxicidades no hematológicas grados  $\geq 3$ .

> 10%:

Cardiovascular: Hipertensión (19% a 42%), tromboembolismo venoso (secundario: 21%; con anticoagulantes orales), edema periférico (15%), hipotensión (7% a 15%), tromboembolismo venoso (8% a 14%), trombosis arterial (6%)

Sistema nervioso central: fatiga (33% a 82%), dolor (8% a 62%), dolor de cabeza (22% a 49%), mareos (13% a 26%), insomnio (21%), trastorno del gusto (14 % a 21%), neuropatía sensorial periférica (17% a 18%), ansiedad (17%), miastenia (13%)

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dermatológico: alopecia (6% a 32%), dermatitis exfoliativa (23%), eritrodisestesia palmo-plantar (11%), xeroderma (7%)

Endocrino y metabólico: insuficiencia ovárica (34%), hiperglucemia (26% a 31%), hipomagnesemia (24% a 27%), pérdida de peso (15% a 21%), hiponatremia (17% a 19%), hipoalbuminemia (11% a 16%), hipocalcemia (12%)

Gastrointestinal: náuseas (72%), dolor abdominal (33% a 61%), vómitos (33% a 52%), anorexia (35% a 43%), estreñimiento (40%), diarrea (21% a 39%), disminución del apetito (34% a 35%), estomatitis (15% a 33%), hemorragia gastrointestinal (19% a 24%), dispepsia (17% a 24%), inflamación de la mucosa (13% a 15%)

Genitourinario: proteinuria (4% a 36%, inicio mediano: 5,6 meses, tiempo medio de resolución: 6,1 meses), infección del tracto urinario (22%), dolor pélvico (14%)

Hematológico y oncológico: trombocitopenia (5% a 58%; grado 3/4: 40%), hemorragia (40%; grados 3/4:  $\leq 7\%$ ), leucopenia (grados 3/4: 37%), hemorragia pulmonar (4% a 31%), neutropenia (12%; grados  $\geq 3$ : 8% a 27%, grado 4: 27%), hematoma (17%), linfocitopenia (12%; grados 3/4: 6%)

Infección: infección (55%; grave: 7% a 14%; neumonía, infección por catéter o infección de la herida)

Neuromuscular y esquelético: Artralgia (28% a 45%), mialgia (19% a 29%), dolor en las extremidades (25%), dolor de espalda (12% a 21%), disartria (8% a 14%)

Renal: aumento de la creatinina sérica (13% a 16%)

Respiratorio: epistaxis (17% a 55%), infección del tracto respiratorio superior (40% a 47%), tos (26% a 30%), disnea (25% a 30%), rinitis alérgica (17%), dolor orofaríngeo (16%), sinusitis (7% a 15%), signo nasal y síntomas (trastorno de la mucosa: 14%), rinitis (3% a  $> 10\%$ )

Varios: complicación de la herida postoperatoria (incluida la dehiscencia, 1% a 15%)

1% a 10%:

Cardiovascular: trombosis (8% a 10%), trombosis venosa profunda (6% a 9%), dolor de pecho (8%), trombosis intraabdominal (venosa, grados 3/4: 3%), síncope (grados 3 / 4: 3%), disfunción ventricular izquierda (grados 3/4: 1%), embolia pulmonar (1%)

Sistema nervioso central: trastorno de la voz (5% a 13%)

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dermatológico: enfermedad de las uñas (10%), úlcera dérmica (6%), celulitis (grados 3/4: 3%), acné vulgar (1%)

Endocrino y metabólico: deshidratación (grados 3/4: 4% a 10%), hipercalemia (9%), hipocalcemia (grados 3/4: 7%)

Gastrointestinal: Hemorroides (8%), xerostomía (4% a 7%), hemorragia gingival (menor, 2% a 7%), dolor rectal (6%), colitis (1% a 6%), obstrucción intestinal (grados 3 / 4: 4%), perforación gastrointestinal ( $\leq 3\%$ ), enfermedad por reflujo gastroesofágico (2%), gingivitis (2%), úlcera de la mucosa oral (2%), fístula gastrointestinal ( $\leq 2\%$ ), gastritis (1%), dolor gingival (1%)

Genitourinario: hemorragia vaginal (4%)

Hematológico y oncológico: neutropenia febril (5%), infección neutropénica (grados 3/4: 5%), hemorragia (SNC, 5%)

Hepático: aumento de AST en suero (15%)

Infección: Absceso (diente, 2%)

Neuromuscular y esquelético: Debilidad (grados 3/4: 10%), dolor de cuello (9%)

Oftálmico: visión borrosa (2%)

Ótico: Tinnitus (2%), sordera (1%)

Respiratorio: Rinorrea (10%), congestión nasal (8%), neumonitis (grados 3/4: 5%)

Varios: Fístula (gastrointestinal-vaginal, 8%), fístula (anal, 6%), reacción relacionada con la infusión ( $< 3\%$ ), fístula ( $\leq 2\%$ )

1% a 10%:

Cardiovascular: trombosis (8% a 10%), trombosis venosa profunda (6% a 9%), dolor de pecho (8%), trombosis intraabdominal (venosa, grados 3/4: 3%), síncope (grados 3 / 4: 3%), disfunción ventricular izquierda (grados 3/4: 1%), embolia pulmonar (1%)

Sistema nervioso central: trastorno de la voz (5% a 13%)

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dermatológico: enfermedad de las uñas (10%), úlcera dérmica (6%), celulitis (grados 3/4: 3%), acné vulgar (1%)

Endocrino y metabólico: deshidratación (grados 3/4: 4% a 10%), hipercalemia (9%), hipocalcemia (grados 3/4: 7%)

Gastrointestinal: Hemorroides (8%), xerostomía (4% a 7%), hemorragia gingival (menor, 2% a 7%), dolor rectal (6%), colitis (1% a 6%), obstrucción intestinal (grados 3 / 4: 4%), perforación gastrointestinal ( $\leq 3\%$ ), enfermedad por reflujo gastroesofágico (2%), gingivitis (2%), úlcera de la mucosa oral (2%), fístula gastrointestinal ( $\leq 2\%$ ), gastritis (1%), dolor gingival (1%)

Genitourinario: hemorragia vaginal (4%)

Hematológico y oncológico: neutropenia febril (5%), infección neutropénica (grados 3/4: 5%), hemorragia (SNC, 5%)

Hepático: aumento de AST en suero (15%)

Infección: Absceso (diente, 2%)

Neuromuscular y esquelético: Debilidad (grados 3/4: 10%), dolor de cuello (9%)

Oftálmico: visión borrosa (2%)

Óticos: Tinnitus (2%), sordera (1%)

Respiratorio: Rinorrea (10%), congestión nasal (8%), neumonitis (grados 3/4: 5%)

Varios: Fístula (gastrointestinal-vaginal, 8%), fístula (anal, 6%), reacción relacionada con la infusión ( $< 3\%$ ), fístula ( $\leq 2\%$ )

$< 1\%$ , post-comercialización y / o informes de casos:

Anafilaxia, úlcera anastomótica, angina de pecho, desarrollo de anticuerpos (anti-Bevacizumab y neutralizantes), fístula vesical, fístula broncopleural, infarto cerebral, hemorragia conjuntival, endoftalmitis (infecciosa y estéril), ojo malestar, dolor ocular, fístula del conducto biliar, fascitis necrosante fulminante, perforación de la vesícula biliar, úlcera gastrointestinal, anemia hemolítica (microangiopática, cuando se usa en combinación con sunitinib), hemoptisis, accidente cerebrovascular hemorrágico, hipersensibilidad, crisis hipertensiva, encefalopatía hipertensiva, aumento de la presión intraocular, inflamación del segmento anterior del ojo (síndrome del segmento anterior tóxico) (Sato 2010), necrosis intestinal, inflamación intraocular (iritis, vitritis), trombosis mesentérica, infarto de miocardio,

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



perforación del tabique nasal, síndrome nefrótico, hiperemia ocular, osteonecrosis de la mandíbula, pancitopenia , pérdida permanente de la visión, poliserositis, hipertensión pulmonar, fístula rectal, insuficiencia renal, fístula renal, microangiopatía trombótica renal, desprendimiento de retina, hemorragia retiniana, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, sepsis, fístula traqueoesofágica, ataques isquémicos transitorios, fístula vaginal, alteración visual, hemorragia vítrea, opacidad vítrea.

**Interacciones:**

**Antraciclinas:** Bevacizumab puede potenciar el efecto cardiotoxico de las Antraciclinas. Evitar combinación

**BCG (intravesical):** los agentes mielosupresores pueden disminuir el efecto terapéutico de BCG (intravesical). Evitar combinación

**Belimumab:** los anticuerpos monoclonales pueden potenciar el efecto adverso / tóxico de Belimumab. Evitar combinación

**Derivados de bisfosfonatos:** los inhibidores de la angiogénesis (sistémicos) pueden potenciar el efecto adverso/tóxico de los derivados de bisfosfonatos. Específicamente, el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula puede aumentar. Controle la terapia

**Cloranfenicol (oftálmico):** puede potenciar el efecto adverso/tóxico de los agentes mielosupresores. Controle la terapia

**Clozapina:** los agentes mielosupresores pueden potenciar el efecto adverso/tóxico de Clozapina. Específicamente, el riesgo de neutropenia puede aumentar. Controle la terapia

**Deferiprona:** los agentes mielosupresores pueden potenciar el efecto neutropénico de la deferiprona. Evitar combinación

**Dipirona:** puede potenciar el efecto adverso / tóxico de los agentes mielosupresores. Específicamente, se puede aumentar el riesgo de agranulocitosis y pancitopenia Evitar la combinación

**Promazina:** puede potenciar el efecto mielosupresor de los agentes mielosupresores. Controle la terapia

**Sorafenib:** Bevacizumab puede potenciar el efecto adverso/tóxico de sorafenib. Específicamente, puede aumentar el riesgo de reacción de la piel de la mano y el pie. Controle la terapia

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sunitinib: Puede potenciar el efecto adverso/tóxico de Bevacizumab. Específicamente, puede aumentar el riesgo de una forma específica de anemia, anemia hemolítica microangiopática (MAHA). Bevacizumab puede potenciar el efecto hipertensivo de sunitinib. Evitar combinación

Vía de administración:  
IV-Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Nota: No administrar BEVZ92 hasta al menos 28 días después de la cirugía y hasta que la herida esté completamente cicatrizada.

BEVZ92 debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Carcinoma metastásico de colon o recto (mCRC):

La dosis recomendada de BEVZ92, administrada como infusión intravenosa, es de 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 2 semanas o 7.5 mg/kg o 15 mg / kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta una toxicidad inaceptable.

Cáncer de mama metastásico (mBC):

La dosis recomendada de BEVZ92 es de 10 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 2 semanas o de 15 mg/ kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas como una perfusión intravenosa.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta una toxicidad inaceptable.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC):

BEVZ92 se administra además de la quimioterapia basada en platino hasta por 6 ciclos de tratamiento seguidos por BEVZ92 como agente único hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de BEVZ92 es de 7.5 mg/kg o 15 mg/ kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas como una infusión intravenosa.

Se ha demostrado el beneficio clínico en pacientes con CPCNP con dosis de 7,5 mg/kg y 15 mg/kg.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta una toxicidad inaceptable.

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (mRCC):

La dosis recomendada de BEVZ92 es de 10 mg / kg de peso corporal administrados una vez cada 2 semanas como una infusión intravenosa.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta una toxicidad inaceptable.

Ovário epitelial, trompa de Falopio y cáncer primario de peritoneo:

Tratamiento de primera línea: BEVZ92 se administra además de carboplatino y paclitaxel durante hasta 6 ciclos de tratamiento, seguido del uso continuado de BEVZ92 como agente único hasta la progresión de la enfermedad o durante un máximo de 15 meses o hasta toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes.

La dosis recomendada de BEVZ92 es de 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas como una infusión intravenosa.

Tratamiento de la enfermedad recurrente: BEVZ92 se administra en combinación con carboplatino y gemcitabina durante 6 ciclos y hasta 10 ciclos, seguido del uso continuo de BEVZ92 como agente único hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de BEVZ92 es de 15 mg/ kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como una infusión intravenosa.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada: no se requiere ajuste de dosis en los ancianos.

Pacientes con insuficiencia renal: la seguridad y eficacia no se han estudiado en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática: la seguridad y eficacia no se han estudiado en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica: La seguridad y eficacia de Bevacizumab en niños y adolescentes no han sido establecidas. No existe un uso relevante de Bevacizumab en la población pediátrica en las indicaciones otorgadas. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones 5.1, 5.2 y 5.3, pero no se puede hacer ninguna recomendación sobre la posología.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El BEVZ92 no debe utilizarse en niños entre 3 años a 18 años con glioma recurrente o progresivo de grado alto debido a problemas de eficacia.

No se recomienda la reducción de la dosis para reacciones adversas. Si está indicado, la terapia debe interrumpirse permanentemente o suspenderse temporalmente como se describe en la sección 4.4.

Método de administración:

La dosis inicial debe administrarse durante 90 minutos como una infusión intravenosa. Si la primera infusión es bien tolerada, la segunda infusión se puede administrar durante 60 minutos. Si la infusión de 60 minutos es bien tolerada, todas las infusiones posteriores pueden administrarse durante 30 minutos.

No debe administrarse como una inyección o bolo intravenoso.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar el medicamento

Para obtener instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6. Las infusiones de BEVZ92 no deben administrarse ni mezclarse con soluciones de glucosa. Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto los mencionados en la sección 6.6.

Condición de venta: Venta con fórmula médica / Uso Institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019002206 emitido mediante Acta No. 19 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia:

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 19 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

**Composición:**

**Cada vial de 16mL contiene 400 mg de Bevacizumab**

**Cada vial de 4mL contiene 100 mg de Bevacizumab**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Forma farmacéutica: Solución concentrada para Infusión**

**Indicaciones:**

**Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.**

**Carcinoma pulmonar no microcítico (cpnm) avanzado, metastásico o recurrente:**

- **Agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable.**

- **En combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del GEN EGFR.**

**Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón ALFA-2A (INF).**

**En combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante ("front line") de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio III con citoreducción sub-óptima o no cirugía de cito-reducción y estadio IV.**

**En asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán más paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico**

**Contraindicaciones:**

- **Hipersensibilidad: a Bevacizumab; a cualquier componente de la formulación; a productos de células de ovario de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.**
- **Metástasis al SNC sin tratamiento**
- **Embarazo**

**Precauciones y advertencias:**

- **Perforación/fístula gastrointestinal: La perforación gastrointestinal (a veces fatal) en pacientes que reciben productos de Bevacizumab varía entre 0.3% y 3%; suspender los productos de Bevacizumab en pacientes con perforación GI. Una mayor incidencia de perforación GI se asocia con antecedentes de radiación pélvica previa. La mayoría de los casos de perforación GI ocurrieron dentro de los 50 días de la primera**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dosis de Bevacizumab. La perforación puede complicarse por abscesos intraabdominales, formación de fístulas y / o desviación del requerimiento de ostomía. Las fístulas serias (incluidas fístulas traqueoesofágicas, broncopleurales, biliares, vaginales, renales y vesicales) se han reportado con mayor incidencia en pacientes que reciben productos de Bevacizumab (en comparación con pacientes que reciben quimioterapia), y la mayor incidencia ocurre en pacientes con cáncer de cuello uterino. La mayoría de las fístulas ocurrieron dentro de los 6 meses posteriores a la primera dosis de Bevacizumab. Los pacientes que desarrollan fístula vaginal gastrointestinal también pueden tener obstrucción intestinal que requiere intervención quirúrgica y desviación de la ostomía. Evite los productos de Bevacizumab en pacientes con cáncer de ovario con evidencia de afectación recto-sigmoidea (mediante examen pélvico) o afectación intestinal (en la tomografía computarizada) o síntomas clínicos de obstrucción intestinal. Descontinuar en pacientes que desarrollan perforación gastrointestinal, fístula traqueoesofágica, cualquier fístula de grado 4 o formación de fístulas que involucre cualquier órgano interno.

- **Insuficiencia cardíaca:** en una declaración científica de la American Heart Association, se ha determinado que Bevacizumab es un agente que puede causar toxicidad miocárdica directa reversible o exacerbar la disfunción miocárdica subyacente (magnitud: moderado / mayor) (AHA [Página 2016]). Bevacizumab no está indicado para su uso en combinación con quimioterapia basada en antraciclina. La incidencia de disfunción ventricular izquierda grado  $\geq 3$  fue mayor en los pacientes que recibieron Bevacizumab con quimioterapia en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia sola (1% frente a 0,6%). Entre los pacientes que recibieron terapia previa con antraciclina, la incidencia de insuficiencia cardíaca fue más alta en los pacientes que recibieron Bevacizumab con quimioterapia, en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia sola (4% frente a 0,6%). En pacientes no tratados previamente con neoplasia maligna hematológica, la incidencia de insuficiencia cardíaca y la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) disminuyeron en los pacientes que recibieron Bevacizumab con quimioterapia basada en antraciclina (en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia basada en antraciclina sola). La proporción de pacientes con una disminución de FEVI (desde el inicio) de  $\geq 20\%$  o una disminución desde el inicio del 10% hasta  $<50\%$  fue mayor en los pacientes que recibieron Bevacizumab con quimioterapia en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia sola (10% frente a 5%) . El tiempo hasta el inicio de la disfunción del ventrículo izquierdo o la IC fue de 1 a 6 meses después de la primera dosis de Bevacizumab en la mayoría de los pacientes; La insuficiencia cardíaca se resolvió en casi dos tercios de los pacientes. Suspender los productos de Bevacizumab en pacientes que desarrollan insuficiencia cardíaca.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Hemorragia:** La hemorragia grave o mortal, que incluye hemoptisis, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, hemorragia del sistema nervioso central, epistaxis y hemorragia vaginal, se produce hasta 5 veces más frecuentemente en pacientes que reciben productos de Bevacizumab. No administre productos de Bevacizumab a pacientes con antecedentes recientes de hemoptisis ( $\geq 2.5$  ml de sangre roja). Interrumpir en pacientes que desarrollan hemorragia grado 3 a 4. Se ha informado hemorragia pulmonar grave o mortal en casi un tercio de los pacientes que recibieron Bevacizumab más quimioterapia para el cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) con histología de células escamosas (no una indicación aprobada por la FDA), así como una pequeña porción de NSCLC con histología no escamosa; mientras que no ocurrieron casos en pacientes que recibieron solo quimioterapia. Las hemorragias menores, incluida la epistaxis de grado 1, pueden ocurrir comúnmente.
- **Hipertensión:** Bevacizumab puede causar y / o empeorar la hipertensión. La incidencia de hipertensión severa aumenta con los productos de Bevacizumab. Controle la hipertensión con terapia antihipertensiva. Monitoree la PA cada 2 a 3 semanas durante el tratamiento con Bevacizumab y regularmente después de la interrupción si ocurre o empeora la hipertensión inducida por Bevacizumab. Retener el tratamiento con Bevacizumab en pacientes con hipertensión grave que no esté controlado con el tratamiento médico (reanude Bevacizumab después de controlar la presión arterial). Interrumpa los productos de Bevacizumab en pacientes que experimenten una crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.
- **Reacciones a la infusión:** pueden aparecer reacciones a la infusión (p. Ej., Hipertensión, crisis hipertensiva [asociadas con signos / síntomas neurológicos], sibilancias, desaturación de oxígeno, hipersensibilidad [grado 3], dolor en el pecho, escalofríos, cefalea, diaforesis) con la primera infusión (poco frecuente); las reacciones severas fueron raras. Disminuya la velocidad de infusión para reacciones de infusión leves / clínicamente insignificantes. Interrumpir la infusión para reacciones de infusión clínicamente significativas y considerar la reanudación a una velocidad más lenta después de la resolución. Suspender el Bevacizumab para la reacción de infusión severa y administrar la terapia médica apropiada (por ejemplo, epinefrina, corticosteroides, antihistamínicos intravenosos, broncodilatadores y/o oxígeno).
- **Mortalidad:** Bevacizumab, en combinación con quimioterapia (o terapia biológica), se asocia con un mayor riesgo de mortalidad relacionada con el tratamiento; se identificó un mayor riesgo de eventos adversos fatales en un metaanálisis de 16 ensayos en el que se utilizó Bevacizumab para el tratamiento de diversos cánceres (cáncer de mama, cáncer colorrectal, NSCLC, cáncer de páncreas, cáncer de próstata y cáncer de células renales) y se comparó a la quimioterapia sola (Ranpura 2011).

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Fascitis necrosante:** se han notificado casos de fascitis necrotizante, incluidas muertes, en pacientes que reciben Bevacizumab, generalmente secundarios a complicaciones de cicatrización de heridas, perforación GI o formación de fístulas. Descontinuar en pacientes que desarrollan fascitis necrosante.
- **Eventos adversos oculares:** se han informado infecciones oculares graves y pérdida de la visión debido a la endoftalmitis por administración intravítrea (uso / ruta sin indicación).
- **Osteonecrosis de la mandíbula (ONJ):** según un documento de posición de la Asociación Americana de Cirujanos Maxilofaciales (AAOMS), la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con la medicación (MRONJ) se ha asociado con bisfosfonatos y otros agentes antirresortivos (Denosumab ) y antiangiogénico agentes (p. ej., Bevacizumab, sunitinib) usados para el tratamiento de osteoporosis o malignidad. Los agentes antiangiogénicos, cuando se administran de forma concomitante con agentes antirresortivos, se asocian con un mayor riesgo de ONM. Otros factores de riesgo para MRONJ incluyen cirugía dentoalveolar (por ejemplo, extracción dental, implantes dentales), enfermedad dental inflamatoria preexistente y el uso concomitante de corticosteroides. El AAOMS sugiere que, si es médicamente permisible, el inicio de los agentes antiangiogénicos para el tratamiento del cáncer debe retrasarse hasta alcanzar la salud dental óptima (si se requieren extracciones, la terapia con antiangiogénesis debe retrasarse hasta que el sitio de extracción se haya mucosalizado o hasta después de una cicatrización ósea adecuada). Una vez que se inicia la terapia antiangiogénica para la enfermedad oncológica, se deben evitar los procedimientos que involucran lesiones óseas directas y la colocación de implantes dentales. Los pacientes que desarrollan ONM durante el tratamiento deben recibir atención de un cirujano oral (AAOMS [Ruggiero 2014]). También se han notificado casos de ONM no mandibular en pacientes pediátricos que recibieron Bevacizumab (el Bevacizumab no está aprobado para uso en pacientes pediátricos).
- **Insuficiencia ovárica:** en las mujeres premenopáusicas con tumores sólidos que reciben terapia adyuvante, la incidencia de insuficiencia ovárica fue del 34% para el Bevacizumab con quimioterapia versus el 2% para la quimioterapia sola. La recuperación de la función ovárica (reanudación de la menstruación, prueba de embarazo de  $\beta$ -HCG sérica positiva o nivel de FSH  $<30$  mUI / ml) en todos los puntos en el período posterior al tratamiento después de la interrupción del Bevacizumab se demostró en aproximadamente una quinta parte de las mujeres que recibieron Bevacizumab. Se desconocen los efectos a largo plazo del Bevacizumab sobre la fertilidad. Las mujeres con potencial reproductivo deben ser informadas del riesgo potencial de falla ovárica antes del inicio del Bevacizumab.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Síndrome de encefalopatía reversible posterior:** se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES). Los síntomas (que incluyen dolor de cabeza, convulsiones, confusión, letargo, ceguera u otra visión o trastornos neurológicos) pueden ocurrir de 16 horas a 1 año después del inicio del tratamiento. PRES también puede estar asociado con hipertensión leve a severa. La resonancia magnética es necesaria para confirmar el diagnóstico de PRES. Suspender los productos de Bevacizumab en pacientes que desarrollan PRES. La resolución de los síntomas generalmente ocurre unos días después de la interrupción; sin embargo, las secuelas neurológicas pueden permanecer. La seguridad de la reiniciación del tratamiento después de PRES no se conoce.
- **Proteinuria/síndrome nefrótico:** los productos de Bevacizumab se asocian con una mayor incidencia y severidad de proteinuria. Grado 3 (tiras reactivas para la orina 4+ o > 3.5 g proteínas / 24 horas) y proteinuria grado 4 (síndrome nefrótico) han ocurrido en estudios clínicos. La incidencia global de todos los grados de proteinuria en un estudio fue del 20%. La mediana de aparición de proteinuria fue de 5,6 meses (rango: 0,5 a 37 meses) después de la iniciación de Bevacizumab y el tiempo medio de resolución fue ~ 6 meses. La proteinuria no se resolvió en el 40% de los pacientes después de una mediana de seguimiento de 11,2 meses y requirió la interrupción del Bevacizumab en casi un tercio de los pacientes. Un análisis conjunto de 7 estudios encontró que el 5% de los pacientes que recibieron Bevacizumab en combinación con quimioterapia experimentaron grados 2 a 4 de proteinuria (tira reactiva de orina 2+ o > 1 g de proteína / 24 horas o síndrome nefrótico), que se resolvió en casi tres cuartos de pacientes; Bevacizumab se reinició en el 42% de los pacientes, aunque casi la mitad de los pacientes que reiniciaron experimentaron proteinuria recurrente grados 2 a 4. Síndrome nefrótico ha ocurrido (raramente) en pacientes que reciben Bevacizumab, a veces con resultado fatal. En algunos casos, la biopsia renal de pacientes con proteinuria demostró hallazgos consistentes con microangiopatía trombótica. Un gran análisis retrospectivo que comparó el Bevacizumab con la quimioterapia con la quimioterapia sola encontró tasas más altas de elevaciones séricas de creatinina (1,5 a 1,9 veces el valor inicial) en pacientes que recibieron Bevacizumab; la creatinina sérica no volvió a la línea de base en aproximadamente un tercio de los pacientes que recibieron Bevacizumab. Controle la proteinuria (mediante análisis de orina en tiras en serie) para determinar el desarrollo de proteinuria o el empeoramiento de la proteinuria durante el tratamiento con Bevacizumab. Evaluar aún más con una recolección de orina de 24 horas para  $\geq 2$  + lecturas de la varilla de medición de la orina. Retener Bevacizumab para proteinuria  $\geq 2$  g / 24 horas; reanudar cuando  $< 2$  g / 24 horas. Suspender los productos de Bevacizumab en pacientes que desarrollan síndrome nefrótico. La proporción proteína / creatinina en la orina (UPCR) no parece correlacionarse con la proteína urinaria de 24 horas.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima  
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá  
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60  
(1) 2948700  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





- **Tromboembolismo:** los productos de Bevacizumab se asocian con una mayor incidencia de eventos tromboembólicos arteriales (ATE), que incluyen infarto cerebral, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, isquemia múltiple, angina de pecho y otros ATE, cuando se usan en combinación con quimioterapia. La incidencia más alta de ATE ocurrió en pacientes con glioblastoma. La historia de ATE, diabetes o  $\geq 65$  años de edad puede presentar un riesgo aún mayor. Aunque los pacientes con cáncer ya están en riesgo de TEV, un metanálisis de 15 ensayos controlados ha demostrado un mayor riesgo de TEV en pacientes que recibieron Bevacizumab (Nalluri 2008). Los pacientes que recibieron Bevacizumab más quimioterapia tuvieron una mayor incidencia de TEV de grado 3 o superior en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia sola. Suspender el Bevacizumab en pacientes con TEE grave o TEV de grado 4, incluida embolia pulmonar (se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con Bevacizumab después de un TE).
- **Complicaciones de cicatrización de heridas:** La incidencia de curación de heridas y complicaciones quirúrgicas, incluidas las complicaciones graves y fatales, aumenta en los pacientes que reciben productos de Bevacizumab; discontinuar en pacientes que desarrollan complicaciones de curación de heridas que requieren intervención médica. Retenga los productos de Bevacizumab por lo menos 28 días antes de la cirugía electiva. No administre productos Bevacizumab durante al menos 28 días después de la cirugía y hasta que la herida quirúrgica esté completamente cicatrizada. En un estudio controlado en el cual Bevacizumab no se administró dentro de los 28 días de procedimientos quirúrgicos mayores, la incidencia de complicaciones de curación de heridas (incluidas complicaciones graves / mortales) fue mayor en pacientes con mCRC que se sometieron a cirugía mientras recibían Bevacizumab en comparación con pacientes que no recibieron Bevacizumab. En un estudio clínico controlado en pacientes con glioblastoma recidivante o recidivante, la incidencia de eventos de curación de heridas fue mayor en los pacientes que recibieron Bevacizumab en comparación con los pacientes que no recibieron Bevacizumab. En una revisión retrospectiva de las colocaciones del dispositivo de acceso venoso central (un procedimiento menor), se observó un mayor riesgo de dehiscencia de la herida cuando la colocación del puerto y la administración de Bevacizumab se separaron en  $< 14$  días (Erinjeri 2011). Si es posible, puede ser más apropiado esperar hasta por lo menos 6 a 8 semanas después de la interrupción del Bevacizumab para procedimientos quirúrgicos mayores (Cortes 2012; Gordon 2009).

#### Preocupaciones relacionadas con la enfermedad:

- **Insuficiencia renal:** se observó un aumento en la presión arterial diastólica y sistólica en una revisión retrospectiva de pacientes con insuficiencia renal (CICr  $\leq 60$  ml / minuto) que recibieron Bevacizumab para el cáncer de células renales (Gupta 2011).

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Problemas concurrentes de terapia con medicamentos:** Interacciones medicamentosas: pueden existir interacciones potencialmente significativas, que requieren ajuste de dosis o frecuencia, monitoreo adicional y / o selección de terapia alternativa. Consulte la base de datos de interacciones de medicamentos para obtener información más detallada.

#### **Poblaciones especiales:**

- **Ancianos:** los pacientes  $\geq 65$  años de edad tienen una mayor incidencia de eventos trombóticos arteriales.
- **Parámetros de monitoreo**
  - Controle la presencia de proteinuria / síndrome nefrótico con una tira reactiva de orina; recoger orina de 24 horas en pacientes con lectura  $\geq 2$  +. Controle la presión arterial cada 2 a 3 semanas; más frecuentemente si la hipertensión se desarrolla durante la terapia; continúe controlando la presión arterial después de suspenderla debido a la hipertensión inducida por Bevacizumab. Controle de cerca durante la infusión los signos / síntomas de una reacción a la infusión. Monitoree signos / síntomas de perforación GI o fístula (incluyendo dolor abdominal, estreñimiento, vómitos y fiebre), hemorragia (incluyendo epistaxis, hemoptisis, GI y / o sangrado del SNC), tromboembolismo (arterial y venoso), complicaciones de curación de heridas, e insuficiencia cardíaca.
  - AMD (uso no indicado en la etiqueta):** monitoree la presión intraocular y la perfusión de la arteria retiniana. Monitoree los signos / síntomas de endoftalmitis infecciosa y desprendimiento de retina (AAO 2011).
  - Edema macular diabético (uso no indicado en la etiqueta):** monitoree la agudeza visual, el grosor del subcampo central y la presión intraocular; monitorear signos / síntomas de endoftalmitis infecciosa, cataratas y desprendimiento de retina (AAO 2016).
  - Telangiectasia hemorrágica hereditaria (uso no indicado en la etiqueta):** mediciones del gasto cardíaco y respuesta radiológica hepática (mediante ecografía y exámenes de TC hepática) antes del tratamiento inicial y a los 3 y 6 meses después de la primera dosis.
- **Consideraciones sobre el embarazo:** Con base en los hallazgos en los estudios de reproducción animal y en el mecanismo de acción, Bevacizumab puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. La información de los informes posteriores a la comercialización después de la exposición durante el embarazo es limitada. Las mujeres con potencial reproductivo deben usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante 6 meses después de la última dosis de Bevacizumab. El tratamiento con Bevacizumab también puede aumentar el riesgo de

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



insuficiencia ovárica y afectar la fertilidad; se desconocen los efectos a largo plazo sobre la fertilidad.

**Reacciones adversas:**

Porcentajes informados como monoterapia y como parte de los regímenes de quimioterapia de combinación. Algunos estudios solo informaron toxicidades hematológicas grados  $\geq 4$  y toxicidades no hematológicas grados  $\geq 3$ .

> 10%:

**Cardiovascular:** Hipertensión (19% a 42%), tromboembolismo venoso (secundario: 21%; con anticoagulantes orales), edema periférico (15%), hipotensión (7% a 15%), tromboembolismo venoso (8% a 14%), trombosis arterial (6%)

**Sistema nervioso central:** fatiga (33% a 82%), dolor (8% a 62%), dolor de cabeza (22% a 49%), mareos (13% a 26%), insomnio (21%), trastorno del gusto (14% a 21%), neuropatía sensorial periférica (17% a 18%), ansiedad (17%), miastenia (13%)

**Dermatológico:** alopecia (6% a 32%), dermatitis exfoliativa (23%), eritrodisestesia palmo-plantar (11%), xeroderma (7%)

**Endocrino y metabólico:** insuficiencia ovárica (34%), hiperglucemia (26% a 31%), hipomagnesemia (24% a 27%), pérdida de peso (15% a 21%), hiponatremia (17% a 19%), hipoalbuminemia (11% a 16%), hipocalcemia (12%)

**Gastrointestinal:** náuseas (72%), dolor abdominal (33% a 61%), vómitos (33% a 52%), anorexia (35% a 43%), estreñimiento (40%), diarrea (21% a 39%), disminución del apetito (34% a 35%), estomatitis (15% a 33%), hemorragia gastrointestinal (19% a 24%), dispepsia (17% a 24%), inflamación de la mucosa (13% a 15%)

**Genitourinario:** proteinuria (4% a 36%, inicio mediano: 5,6 meses, tiempo medio de resolución: 6,1 meses), infección del tracto urinario (22%), dolor pélvico (14%)

**Hematológico y oncológico:** trombocitopenia (5% a 58%; grado 3/4: 40%), hemorragia (40%; grados 3/4:  $\leq 7\%$ ), leucopenia (grados 3/4: 37%), hemorragia pulmonar (4% a 31%), neutropenia (12%; grados  $\geq 3$ : 8% a 27%, grado 4: 27%), hematoma (17%), linfocitopenia (12%; grados 3/4: 6%)

**Infección:** infección (55%; grave: 7% a 14%; neumonía, infección por catéter o infección de la herida)

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Neuromuscular y esquelético: Artralgia (28% a 45%), mialgia (19% a 29%), dolor en las extremidades (25%), dolor de espalda (12% a 21%), disartria (8% a 14%)**

**Renal: aumento de la creatinina sérica (13% a 16%)**

**Respiratorio: epistaxis (17% a 55%), infección del tracto respiratorio superior (40% a 47%), tos (26% a 30%), disnea (25% a 30%), rinitis alérgica (17%), dolor orofaríngeo (16%), sinusitis (7% a 15%), signo nasal y síntomas (trastorno de la mucosa: 14%), rinitis (3% a > 10%)**

**Varios: complicación de la herida postoperatoria (incluida la dehiscencia, 1% a 15%)**

**1% a 10%:**

**Cardiovascular: trombosis (8% a 10%), trombosis venosa profunda (6% a 9%), dolor de pecho (8%), trombosis intraabdominal (venosa, grados 3/4: 3%), síncope (grados 3 / 4: 3%), disfunción ventricular izquierda (grados 3/4: 1%), embolia pulmonar (1%)**

**Sistema nervioso central: trastorno de la voz (5% a 13%)**

**Dermatológico: enfermedad de las uñas (10%), úlcera dérmica (6%), celulitis (grados 3/4: 3%), acné vulgar (1%)**

**Endocrino y metabólico: deshidratación (grados 3/4: 4% a 10%), hipercalcemia (9%), hipocalcemia (grados 3/4: 7%)**

**Gastrointestinal: Hemorroides (8%), xerostomía (4% a 7%), hemorragia gingival (menor, 2% a 7%), dolor rectal (6%), colitis (1% a 6%), obstrucción intestinal (grados 3 / 4: 4%), perforación gastrointestinal ( $\leq 3\%$ ), enfermedad por reflujo gastroesofágico (2%), gingivitis (2%), úlcera de la mucosa oral (2%), fistula gastrointestinal ( $\leq 2\%$ ), gastritis (1%), dolor gingival (1%)**

**Genitourinario: hemorragia vaginal (4%)**

**Hematológico y oncológico: neutropenia febril (5%), infección neutropénica (grados 3/4: 5%), hemorragia (SNC, 5%)**

**Hepático: aumento de AST en suero (15%)**

**Infección: Absceso (diente, 2%)**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Neuromuscular y esquelético: Debilidad (grados 3/4: 10%), dolor de cuello (9%)**

**Oftálmico: visión borrosa (2%)**

**Ótico: Tinnitus (2%), sordera (1%)**

**Respiratorio: Rinorrea (10%), congestión nasal (8%), neumonitis (grados 3/4: 5%)**

**Varios: Fístula (gastrointestinal-vaginal, 8%), fístula (anal, 6%), reacción relacionada con la infusión (<3%), fistula (≤2%)**

**1% a 10%:**

**Cardiovascular: trombosis (8% a 10%), trombosis venosa profunda (6% a 9%), dolor de pecho (8%), trombosis intraabdominal (venosa, grados 3/4: 3%), síncope (grados 3 / 4: 3%), disfunción ventricular izquierda (grados 3/4: 1%), embolia pulmonar (1%)**

**Sistema nervioso central: trastorno de la voz (5% a 13%)**

**Dermatológico: enfermedad de las uñas (10%), úlcera dérmica (6%), celulitis (grados 3/4: 3%), acné vulgar (1%)**

**Endocrino y metabólico: deshidratación (grados 3/4: 4% a 10%), hipercalemia (9%), hipocalcemia (grados 3/4: 7%)**

**Gastrointestinal: Hemorroides (8%), xerostomía (4% a 7%), hemorragia gingival (menor, 2% a 7%), dolor rectal (6%), colitis (1% a 6%), obstrucción intestinal (grados 3 / 4: 4%), perforación gastrointestinal (≤3%), enfermedad por reflujo gastroesofágico (2%), gingivitis (2%), úlcera de la mucosa oral (2%), fístula gastrointestinal (≤2%), gastritis (1%), dolor gingival (1%)**

**Genitourinario: hemorragia vaginal (4%)**

**Hematológico y oncológico: neutropenia febril (5%), infección neutropénica (grados 3/4: 5%), hemorragia (SNC, 5%)**

**Hepático: aumento de AST en suero (15%)**

**Infección: Absceso (diente, 2%)**

**Neuromuscular y esquelético: Debilidad (grados 3/4: 10%), dolor de cuello (9%)**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Oftálmico: visión borrosa (2%)**

**Óticos: Tinnitus (2%), sordera (1%)**

**Respiratorio: Rinorrea (10%), congestión nasal (8%), neumonitis (grados 3/4: 5%)**

**Varios: Fístula (gastrointestinal-vaginal, 8%), fístula (anal, 6%), reacción relacionada con la infusión (<3%), fistula (≤2%)**

**<1%, post-comercialización y / o informes de casos:**

**Anafilaxia, úlcera anastomótica, angina de pecho, desarrollo de anticuerpos (anti-Bevacizumab y neutralizantes), fístula vesical, fístula broncopleurales, infarto cerebral, hemorragia conjuntival, endoftalmitis (infecciosa y estéril), ojo malestar, dolor ocular, fístula del conducto biliar, fascitis necrosante fulminante, perforación de la vesícula biliar, úlcera gastrointestinal, anemia hemolítica (microangiopática, cuando se usa en combinación con sunitinib), hemoptisis, accidente cerebrovascular hemorrágico, hipersensibilidad, crisis hipertensiva, encefalopatía hipertensiva, aumento de la presión intraocular, inflamación del segmento anterior del ojo (síndrome del segmento anterior tóxico) (Sato 2010), necrosis intestinal, inflamación intraocular (iritis, vitritis), trombosis mesentérica, infarto de miocardio, perforación del tabique nasal, síndrome nefrótico, hiperemia ocular, osteonecrosis de la mandíbula, pancitopenia, pérdida permanente de la visión, poliserositis, hipertensión pulmonar, fístula rectal, insuficiencia renal, fístula renal, microangiopatía trombótica renal, desprendimiento de retina, hemorragia retiniana, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, sepsis, fístula traqueoesofágica, ataques isquémicos transitorios, fístula vaginal, alteración visual, hemorragia vítrea, opacidad vítrea.**

**Interacciones:**

**Antraciclina: Bevacizumab puede potenciar el efecto cardiotoxico de las Antraciclina. Evitar combinación**

**BCG (intravesical): los agentes mielosupresores pueden disminuir el efecto terapéutico de BCG (intravesical). Evitar combinación**

**Belimumab: los anticuerpos monoclonales pueden potenciar el efecto adverso / tóxico de Belimumab. Evitar combinación**

**Derivados de bisfosfonatos: los inhibidores de la angiogénesis (sistémicos) pueden potenciar el efecto adverso/tóxico de los derivados de bisfosfonatos. Específicamente, el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula puede aumentar. Controle la terapia**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Cloranfenicol (oftálmico): puede potenciar el efecto adverso/tóxico de los agentes mielosupresores. Controle la terapia**

**Clozapina: los agentes mielosupresores pueden potenciar el efecto adverso/tóxico de Clozapina. Específicamente, el riesgo de neutropenia puede aumentar. Controle la terapia**

**Deferiprona: los agentes mielosupresores pueden potenciar el efecto neutropénico de la deferiprona. Evitar combinación**

**Dipirona: puede potenciar el efecto adverso / tóxico de los agentes mielosupresores. Específicamente, se puede aumentar el riesgo de agranulocitosis y pancitopenia Evitar la combinación**

**Promazina: puede potenciar el efecto mielosupresor de los agentes mielosupresores. Controle la terapia**

**Sorafenib: Bevacizumab puede potenciar el efecto adverso/tóxico de sorafenib. Específicamente, puede aumentar el riesgo de reacción de la piel de la mano y el pie. Controle la terapia**

**Sunitinib: Puede potenciar el efecto adverso/tóxico de Bevacizumab. Específicamente, puede aumentar el riesgo de una forma específica de anemia, anemia hemolítica microangiopática (MAHA). Bevacizumab puede potenciar el efecto hipertensivo de sunitinib. Evitar combinación**

**Vía de administración:  
IV-Intravenosa**

**Dosificación y Grupo etario:**

**Nota: No administrar BEVZ92 hasta al menos 28 días después de la cirugía y hasta que la herida esté completamente cicatrizada.**

**BEVZ92 debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.**

**Carcinoma metastásico de colon o recto (mCRC):**

**La dosis recomendada de BEVZ92, administrada como infusión intravenosa, es de 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 2 semanas o 7.5 mg/kg o 15 mg / kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas.**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta una toxicidad inaceptable.**

**Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC):**

**BEVZ92 se administra además de la quimioterapia basada en platino hasta por 6 ciclos de tratamiento seguidos por BEVZ92 como agente único hasta la progresión de la enfermedad.**

**La dosis recomendada de BEVZ92 es de 7.5 mg/kg o 15 mg/ kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas como una infusión intravenosa.**

**Se ha demostrado el beneficio clínico en pacientes con CPCNP con dosis de 7,5 mg/kg y 15 mg/kg.**

**Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta una toxicidad inaceptable.**

**Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (mRCC):**

**La dosis recomendada de BEVZ92 es de 10 mg / kg de peso corporal administrados una vez cada 2 semanas como una infusión intravenosa.**

**Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta una toxicidad inaceptable.**

**Ovárico epitelial, trompa de Falopio y cáncer primario de peritoneo:**

**Tratamiento de primera línea: BEVZ92 se administra además de carboplatino y paclitaxel durante hasta 6 ciclos de tratamiento, seguido del uso continuado de BEVZ92 como agente único hasta la progresión de la enfermedad o durante un máximo de 15 meses o hasta toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes.**

**La dosis recomendada de BEVZ92 es de 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas como una infusión intravenosa.**

**Tratamiento de la enfermedad recurrente: BEVZ92 se administra en combinación con carboplatino y gemcitabina durante 6 ciclos y hasta 10 ciclos, seguido del uso continuo de BEVZ92 como agente único hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de BEVZ92 es de 15 mg/ kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como una infusión intravenosa.**

**Poblaciones especiales:**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Pacientes de edad avanzada: no se requiere ajuste de dosis en los ancianos.**

**Pacientes con insuficiencia renal: la seguridad y eficacia no se han estudiado en pacientes con insuficiencia renal.**

**Pacientes con insuficiencia hepática: la seguridad y eficacia no se han estudiado en pacientes con insuficiencia hepática.**

**Población pediátrica: La seguridad y eficacia de Bevacizumab en niños y adolescentes no han sido establecidas. No existe un uso relevante de Bevacizumab en la población pediátrica en las indicaciones otorgadas.**

**El BEVZ92 no debe utilizarse en niños entre 3 años a 18 años con glioma recurrente o progresivo de grado alto debido a problemas de eficacia.**

**No se recomienda la reducción de la dosis para reacciones adversas. Si está indicado, la terapia debe interrumpirse permanentemente o suspenderse temporalmente como se describe en la sección 4.4.**

**Método de administración:**

**La dosis inicial debe administrarse durante 90 minutos como una infusión intravenosa. Si la primera infusión es bien tolerada, la segunda infusión se puede administrar durante 60 minutos. Si la infusión de 60 minutos es bien tolerada, todas las infusiones posteriores pueden administrarse durante 30 minutos.**

**No debe administrarse como una inyección o bolo intravenoso.**

**Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar el medicamento**

**Para obtener instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6. Las infusiones de BEVZ92 no deben administrarse ni mezclarse con soluciones de glucosa. Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto los mencionados en la sección 6.6.**

**Condición de venta: Venta con fórmula médica / Uso Institucional**

**Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10**

**Bevacizumab Solución concentrada para Infusión x 25 mg/1mL**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**En cuanto al plan de gestión de riesgos-PGR versión 4 debe presentarse junto con la solicitud del registro sanitario, en el sentido de fortalecer el plan de gestión del riesgo con estrategias de farmacovigilancia activa que pueden incluir un programa de seguimiento a pacientes y en el cual se contemple la monitorización de los riesgos descritos con el fin de proteger y promover la salud de la población a ser tratada.**

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

### **3.2.2 TERROSA® 20 µg/80 µl**

Expediente : 20163697  
Radicado : 20191098251  
Fecha : 24/05/2019  
Interesado : Hb Human Bioscience S.A.S.

Composición:  
Cada dosis de 0.08 mL contiene 0.0200 mg de Teriparatida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con un aumento del riesgo de fractura. En mujeres posmenopáusicas, se ha demostrado una disminución significativa en la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, pero no en fracturas de cadera.
- Tratamiento de la osteoporosis asociada a terapia sistémica mantenida con glucocorticoides en mujeres y hombres con un incremento del riesgo de fractura.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la formulación.
- Embarazo y lactancia.
- Hipercalcemia preexistente.
- Insuficiencia renal grave.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Pacientes con enfermedades metabólicas óseas (incluyendo el hiperparatiroidismo y la enfermedad de Paget del hueso) distintas a la osteoporosis primaria u osteoporosis inducida por glucocorticoides.
- Elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina.
- Pacientes que hayan recibido anteriormente radiación externa o radioterapia localizada sobre el esqueleto.
- Pacientes con tumores óseos o metástasis óseas deben ser excluidos del tratamiento con teriparatida.

Precauciones y advertencias:  
Calcio sérico y urinario

En pacientes normocalcémicos se han observado elevaciones ligeras y transitorias de las concentraciones séricas de calcio después de la inyección de teriparatida. Las concentraciones séricas del calcio alcanzan su máximo entre las 4 y las 6 horas siguientes a la inyección y vuelven a los valores basales entre las 16 y 24 horas siguientes a la administración de cada dosis de teriparatida, por lo que, si se toman muestras para medir el calcio sérico, se debe hacer al menos 16 horas después de la última inyección de teriparatida. Durante el tratamiento no es necesario realizar una monitorización rutinaria del calcio.

Teriparatida puede producir pequeños incrementos en la excreción urinaria del calcio, sin embargo, en ensayos clínicos la hipercalciuria no fue diferente de la de los pacientes tratados con placebo.

#### Urolitiasis

Teriparatida no se ha estudiado en pacientes con urolitiasis activa. Teriparatida se debe utilizar con precaución en pacientes con urolitiasis activa o reciente por el riesgo potencial de empeoramiento.

#### Hipotensión ortostática

En los ensayos clínicos a corto plazo realizados con teriparatida se han observado episodios aislados de hipotensión ortostática. Dichos episodios típicamente comenzaron dentro de las 4 horas siguientes a la administración de la dosis y se resolvieron espontáneamente entre unos minutos y unas pocas horas. En los casos en los que se produjo una hipotensión ortostática transitoria, ésta ocurrió con las primeras dosis, se alivió colocando a los sujetos en decúbito, y no impidió continuar el tratamiento.

#### Insuficiencia renal

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada.

Población adulta más joven

La experiencia en la población adulta más joven, incluyendo mujeres premenopáusicas, es limitada.

En esta población el tratamiento únicamente debe iniciarse cuando el beneficio supere claramente los riesgos.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con teriparatida. Si el embarazo llegara a producirse, el tratamiento con teriparatida debe interrumpirse.

Duración del tratamiento

Los estudios en ratas indican un aumento en la incidencia de osteosarcoma con la administración a largo plazo de teriparatida. Hasta que se disponga de más datos clínicos, no se debe exceder el tiempo recomendado de tratamiento de 24 meses.

Documentación

El paciente debe apuntar en un calendario el número de lote (Lote) de cada cartucho y la fecha de la primera inyección.

Excipiente

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, está esencialmente “exento de sodio”.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas que se notificaron más frecuentemente en pacientes tratados con teriparatida fueron náuseas, dolor en las extremidades, cefalea y mareo.

Entre los pacientes incluidos en los ensayos con teriparatida, el 82,8 % de los pacientes tratados con teriparatida y el 84,5 % de los pacientes que recibieron placebo, notificaron al menos 1 acontecimiento adverso.

La siguiente tabla resume las reacciones adversas asociadas al uso de teriparatida observadas en los ensayos clínicos de osteoporosis y después de la comercialización.

La clasificación de las reacciones adversas se ha llevado a cabo de acuerdo al siguiente convenio:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

Sistema de Clasificación de órganos	Frecuencia/reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes: anemia
Trastornos del sistema inmunológico	Raras: anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes: hipercolesterolemia. Poco frecuentes: hipercalcemia superior a 2,75 mmol/L, hiperuricemia. Raras: hipercalcemia superior a 3,25 mmol/L.
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: depresión.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: Mareo, cefalea, ciática, síncope
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes: vértigo.
Trastornos cardiacos	Frecuentes: palpitaciones Poco frecuentes: taquicardia.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos vasculares	Frecuentes: hipotensión.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: disnea. Poco frecuentes: enfisema.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: náuseas, vómito, hernia de hiato, reflujo gastroesofágico. Poco frecuentes: hemorroides.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: aumento de la sudoración.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes: dolor en las extremidades. Frecuentes: calambres musculares. Poco frecuentes: mialgia, artralgia, calambres/dolor de espalda*
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes: incontinencia urinaria, poliuria, urgencia miccional, nefrolitiasis Raras: insuficiencia renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de	Frecuentes: fatiga, dolor torácico, astenia, acontecimientos leves y transitorios en el lugar de la inyección, incluyendo dolor, hinchazón, eritema, hematoma localizado, prurito y ligero sangrado en el lugar de la inyección.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administración	<p>Poco frecuentes: eritema en el lugar de inyección, reacción en el lugar de inyección.</p> <p>Raras: posibles acontecimientos alérgicos inmediatamente después de la inyección: disnea aguda, edema oro/facial, urticaria generalizada, dolor torácico, edema (principalmente periférico)</p>
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes: aumento de peso, soplo cardíaco, incremento de la fosfatasa alcalina

**Interacciones:**

En un ensayo en 15 voluntarios sanos a los que se administró digoxina diariamente hasta alcanzar el estado estacionario, una dosis única de teriparatida, no alteró el efecto cardíaco de la digoxina. Sin embargo, notificaciones de casos esporádicos, han sugerido que la hipercalcemia puede predisponer a los pacientes a una toxicidad digitálica. Debido a que teriparatida incrementa de forma transitoria el calcio sérico, se debe utilizar con precaución en pacientes que estén tomando digitálicos.

Teriparatida se ha evaluado en estudios de interacción farmacodinámica con hidroclorotiazida. No se observó ninguna interacción clínicamente significativa.

La coadministración de raloxifeno o terapia hormonal sustitutiva y teriparatida no modificó los efectos de teriparatida sobre el calcio en suero y orina ni las reacciones adversas clínicas.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología:

La dosis recomendada es de 20 microgramos administrados una vez al día.

Los pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D si el aporte dietético no es suficiente.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda que la duración máxima del tratamiento con teriparatida sea de 24 meses. El ciclo de 24 meses de tratamiento con teriparatida no debe repetirse a lo largo de la vida del paciente.

Después de suspender el tratamiento con teriparatida los pacientes pueden continuar con otros tratamientos para la osteoporosis.

#### Poblaciones especiales

##### Insuficiencia renal

Teriparatida no puede usarse en pacientes con insuficiencia renal grave.

Teriparatida debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada. No se requieren precauciones especiales en pacientes con insuficiencia renal leve.

##### Insuficiencia hepática

No se dispone de datos en pacientes con disfunción hepática. Por lo tanto, teriparatida se debe usar con precaución.

##### Población pediátrica y adultos jóvenes con epífisis abiertas

No se ha establecido la seguridad y eficacia de teriparatida en niños y adolescentes menores de 18 años. Teriparatida no debe usarse en pacientes pediátricos (menores de 18 años) o adultos jóvenes con epífisis abiertas.

##### Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis basado en la edad.

##### Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con teriparatida. Si el embarazo llegase a producirse, se debe interrumpir el tratamiento con teriparatida.

##### Forma de administración

Se debe administrar una vez al día mediante inyección subcutánea en el muslo o abdomen.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Evaluación farmacológica
- Inseto allegado mediante radicado No. 20191098251
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191098251

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar las indicaciones a las aprobadas para el producto innovador.

Así mismo, en advertencias y precauciones se debe incluir convulsiones debido a hipocalcemia.

Revisada la versión 1.2 del PGR, en el formato de presentación no se especifica que se busca autorización del cuestionario planteado en el plan de farmacovigilancia, por otra parte el documento debe estar en español ya que se pretende aplicar en Colombia.

### 3.2.3 ELIZARIA®

Expediente : 20164753  
Radicado : 20191112859  
Fecha : 14/06/2019  
Interesado : Generium Pharmaceutical

Composición:  
Cada mL contiene 10mg de Eculizumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:  
Elizaria® está indicado para:  
-Tratamiento de pacientes con Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN)

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La evidencia de beneficio clínico se ha demostrado en pacientes con hemolisis, con uno o más síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad, independientemente de los antecedentes de transfusiones.

- Síndrome Hemolítico Urémico Atípico (SHUa)

Contraindicaciones:

Elizaria® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al Eculizumab, a las proteínas murinas u otros componentes del producto.

No inicie el tratamiento con Elizaria®:

- Durante la lactancia

En pacientes con HPN:

- con una infección por *Neisseria meningitidis* no resuelta.

- que no estén vacunados contra *Neisseria meningitidis*.

En pacientes con SHUa:

- con una infección por *Neisseria meningitidis* no resuelta.

- que no estén vacunados contra *Neisseria meningitidis* o que no reciban tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación.

Precauciones y advertencias:

Teniendo en cuenta el mecanismo de acción de Elizaria®, debe prescribirse con precaución en pacientes con:

- Infecciones sistémicas activas;

- Insuficiencia hepática (debido a la ausencia de experiencia clínica).

La administración de Elizaria requiere seguimiento por parte de un hematólogo.

No administrar mediante bolus intravenoso.

El tratamiento con eculizumab no afecta el componente aplásico de la anemia en pacientes con HPN.

Embarazo y lactancia

No se realizaron estudios controlados del producto durante el embarazo.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se sabe que la inmunoglobulina G (IgG) humana pasa a través de la barrera placentaria y, por lo tanto, el eculizumab es capaz de inhibir la actividad terminal del complemento en la sangre fetal. Elizaria® no debe utilizarse durante el embarazo, excepto en los casos en que el beneficio para la madre supere el posible riesgo para el feto.

No se ha establecido si el eculizumab se excreta en la leche materna, pero teniendo en cuenta los efectos adversos potenciales del producto, se recomienda detener la lactancia durante el tratamiento con el producto y dentro de los 5 meses posteriores a su finalización.

#### Mujeres en potencial de maternidad

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos confiables durante el tratamiento con Elizaria® y durante los 5 meses posteriores a su finalización.

#### Infección meningocócica

El mecanismo de acción de Elizaria® sugiere un mayor riesgo de desarrollo de infección meningocócica (*Neisseria meningitidis*) en el contexto de su uso. Cualquier tipo de serotipo, incluidos los atípicos, por ejemplo, X, pueden ser considerados como serotipos patógenos. Para reducir el potencial de infección, todos los pacientes deben ser inmunizados con la vacuna meningocócica dentro de al menos 2 semanas antes de comenzar el tratamiento con Elizaria®. Los pacientes que comenzaron a recibir tratamiento con Elizaria® antes de las 2 semanas posteriores a la vacunación contra la infección meningocócica, deben recibir el tratamiento antibacteriano preventivo correspondiente durante las 2 semanas posteriores a la vacunación. Todos los pacientes deben también ser revacunados de acuerdo con los estándares existentes en Colombia. Se recomiendan las vacunas contra los serotipos A, C, Y, W135 y B de *Neisseria meningitidis* (si están disponibles). En algunos casos, la vacunación no proporciona suficiente acción protectora.

Al elegir un medicamento antibacteriano para el tratamiento de la meningitis, se deben seguir estrictamente las recomendaciones oficiales.

Es necesario informar a los pacientes que, en caso de desarrollar dolor de cabeza con fiebre y rigidez en el cuello, o sensibilidad a la luz, deben acudir inmediatamente a recibir atención médica, ya que estos son síntomas característicos de una infección meningocócica.

#### Otras infecciones sistémicas

El mecanismo de acción de Elizaria® también sugiere la posibilidad de activar una infección latente, aunque los datos de los estudios clínicos no revelaron diferencias en la frecuencia, gravedad o localización de las infecciones en pacientes que recibieron eculizumab y placebo. Sin embargo, se debe advertir a los pacientes sobre la posibilidad de activar la infección durante el tratamiento con Elizaria® y sus posibles síntomas.

#### Reacciones a la infusión

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración intravenosa de Elizaria<sup>®</sup>, así como la administración de otros fármacos proteicos, puede ir acompañada de reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia. A pesar de la falta de datos clínicos sobre el desarrollo de tales reacciones durante el tratamiento con eculizumab, se debe suspender la administración del producto en caso de una reacción grave a la perfusión y se debe prescribir una terapia sintomática.

#### Inmunogenicidad

Se determinó un título de anticuerpos bajo en pacientes que recibieron tratamiento con eculizumab (3,4%) y placebo (4,8%). Se detectaron anticuerpos anti-eculizumab en 3 de 100 (3%) pacientes con SHUa.

Se detectaron anticuerpos anti-eculizumab neutralizantes en 1 de 100 pacientes (1%) con SHUa. No se encontró correlación entre el título de anticuerpos y la eficacia clínica del producto o sus efectos secundarios.

#### Inmunización

Antes de iniciar el tratamiento con Elizaria<sup>®</sup>, se recomienda que todos los pacientes con HPN y SHUa reciban vacunación completa de acuerdo con el calendario nacional de vacunación preventiva. Además, todos los pacientes deben recibir la vacuna meningocócica al menos 2 semanas antes del inicio del tratamiento con Elizaria. Las vacunas contra los serotipos A, C, Y, W135 y B (si están disponibles) se recomiendan para la prevención de la infección meningocócica.

Los pacientes menores de 18 años también deben vacunarse contra la influenza hemofílica y el neumococo en estricta conformidad con el calendario nacional de vacunación.

#### Terapia de anticoagulación

Las recomendaciones para el tratamiento anticoagulante no deben cambiarse debido a la prescripción de Elizaria<sup>®</sup>.

#### Exámenes de laboratorio durante el tratamiento de la HPN

Para controlar la gravedad de la hemólisis intravascular en pacientes con HPN, durante el tratamiento con Elizaria<sup>®</sup>, es necesario determinar la actividad de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) en el suero sanguíneo. Si es necesario, el ajuste de la dosis durante el período de terapia de apoyo, la frecuencia de administración del producto definida por el rango de  $14 \pm 2$  días se puede aumentar a 1 vez cada 12 días.

#### Exámenes de laboratorio durante el tratamiento de SHUa

La microangiopatía trombótica (TMA por sus siglas en Inglés) debe controlarse en pacientes con SHUa durante el tratamiento con Elizaria<sup>®</sup> mediante el control regular del recuento de

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



plaquetas, la actividad de la enzima lactato deshidrogenasa y la creatinina sérica. Si es necesario, el ajuste de la dosis durante el período de terapia de apoyo, la frecuencia de administración del producto definida en un rango de  $14 \pm 2$  días se puede aumentar a 1 vez cada 12 días.

#### Interrupción del tratamiento en pacientes con HPN

Los pacientes cuya terapia con Elizaria® se ha suspendido deben ser monitoreados para proporcionar control de la hemólisis intravascular. Los signos de hemólisis severa son: actividad sérica de LDH mayor que antes del inicio del tratamiento con Elizaria®, en combinación con uno de los siguientes parámetros: disminución de más del 25% de la población de células con HPN (en ausencia de un efecto de dilución en caso de transfusión sanguínea) durante 1 semana o antes; concentración de hemoglobina inferior a 50 g/L o su disminución en más de 40 g/L durante 1 semana o antes; la aparición de angina de pecho o aumento de su gravedad; desórdenes mentales; Incremento de la concentración de creatinina en sangre en un 50% o trombosis. La duración del seguimiento para los pacientes después de la interrupción del tratamiento con Elizaria® debe ser de al menos 8 semanas.

En caso de signos de hemólisis severa después de la interrupción del tratamiento, se recomienda prescribir una transfusión sanguínea (masa de glóbulos rojos) o realizar una transfusión sanguínea de intercambio si, según los datos de citometría de flujo, la población de células HPN es  $> 50\%$  del recuento total de glóbulos rojos, y también para prescribir anticoagulantes, corticosteroides o reanudar la terapia con Elizaria®. Los datos de seguimiento de 16 pacientes con HPN en los que se suspendió el tratamiento con eculizumab no revelaron un aumento en la intensidad de la hemólisis intravascular.

#### Interrupción del tratamiento en pacientes con SHUa

Después de la interrupción del tratamiento con eculizumab, se observó recurrencia de los síntomas de la TMA en algunos pacientes con SHUa; 4 a 127 semanas después de la interrupción del tratamiento. En los estudios clínicos de SHUa, un total de 61 pacientes (21 de ellos niños) dejaron de usar eculizumab, el período de seguimiento promedio fue de 24 semanas. Después de la interrupción del tratamiento, se informaron quince complicaciones graves asociadas con la reanudación de la TMA en 12 pacientes. Dos casos más de manifestaciones graves de TMA ocurrieron en 2 pacientes que recibieron eculizumab a una dosis más baja, fuera del régimen de dosificación aprobado. Se observaron manifestaciones graves de TMA en los pacientes, independientemente de si se habían identificado mutaciones genéticas, un alto riesgo de polimorfismo o autoanticuerpos. Estos pacientes tuvieron complicaciones médicas graves adicionales, entre ellas: fuerte deterioro de la función renal; enfermedades que requieren hospitalización; y la progresión de la ERC a la enfermedad renal terminal que requiere terapia de reemplazo renal.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



A pesar de la reanudación del tratamiento con eculizumab, un paciente desarrolló la progresión de la afección a insuficiencia renal terminal. Los pacientes con SHUa que han suspendido el tratamiento con eculizumab deben someterse a un seguimiento médico para controlar los signos y síntomas de complicaciones graves de la microangiopatía trombótica. El monitoreo puede no ser suficiente para predecir o prevenir las manifestaciones graves de microangiopatía trombótica en pacientes con SHUa después de la discontinuación del producto.

Los signos de manifestación de TMA después de la cancelación de eculizumab son: (1) dos o más cambios re-detectables en uno de los siguientes parámetros: una reducción en el recuento de plaquetas  $\leq 25\%$ , en comparación con el valor inicial o el recuento máximo de plaquetas durante el tratamiento con eculizumab; aumento en la concentración de creatinina sérica  $\geq 25\%$  en comparación con el nivel inicial o el mínimo durante la terapia con eculizumab; o un aumento en la actividad de la LDH en suero  $\geq 25\%$ , en comparación con el valor inicial o mínimo durante el tratamiento con eculizumab; o (2) cualquiera de los siguientes síntomas: cambios mentales, convulsiones, angina de pecho, dificultad para respirar, trombosis.

En el caso de que se desarrollen complicaciones graves de la TMA después de interrumpir el tratamiento con eculizumab, se recomienda reanudar la terapia con eculizumab, prescribir un tratamiento de mantenimiento mediante plasmaféresis o transfusiones de plasma de intercambio o una terapia de mantenimiento específica apropiada que incluya hemodiálisis, respiración artificial o terapia de anticoagulación.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los estudios sobre el efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas no revelaron ningún impacto negativo de eculizumab, sin embargo, dada la posibilidad de reacciones adversas durante el tratamiento con el producto (por ejemplo, dolor de cabeza, mareo, debilidad), debe tener cuidado al conducir y al utilizar otro tipo de maquinaria que requiere ánimo vigilante.

Excipientes

Los pacientes con una dieta controlada en sodio deben tener en cuenta que cada vial del producto contiene 5.0 mmol de sodio.

Reacciones adversas:

El evento adverso más común en el tratamiento con eculizumab fue el dolor de cabeza (observado principalmente en el ciclo inicial del tratamiento). El evento adverso más grave fue la sepsis meningocócica. Un resumen de los eventos adversos observados durante los ensayos clínicos, así como en el período posterior a la comercialización en pacientes con HPN o SHUa que recibieron terapia de referencia, clasificados por clase de órganos del

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sistema (MedDRA) y por incidencia según la OMS: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); común ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); no común ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) y muy raro ( $< 1/10.000$ ) se proporcionan a continuación.

Órganos y sistemas	Muy común $\square 1/10$	Común $\geq 1/100$ , $< 1/10$	No común $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$	Raro $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$	Muy raro $< 1/10.000$
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia, trombocitopenia, hemólisis	Coagulopatía, coagulación de eritrocitos, trastornos de la coagulación, anemia, linfopenia		
Trastornos cardiacos			Sensación de latido del corazón		
Trastornos del oído y del laberinto			Tinnitus; vértigo vestibular		
Trastornos endocrinos			Hipertiroidismo		
Trastornos oculares			Irritación conjuntival, visión borrosa		
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, constipación, diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos.	Distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, dolor de las encías, peritonitis		

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Sensación de malestar en el pecho, escalofríos, debilidad, edema, fiebre, astenia, síndrome gripal	Dolor en el tórax, parestesia, moretones y dolor en el lugar de la inyección, sofocos		
Trastornos hepatobiliares			Ictericia		
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones anafilácticas	Reacciones de hipersensibilidad		
Infecciones e infestaciones		Infecciones del tracto respiratorio superior, tracto urinario, incluyendo virales, nasofaringitis, bronquitis, herpes oral, sepsis meningocócica, artritis bacteriana, aspergilosis	Infecciones del tracto respiratorio inferior, tracto gastrointestinal, cistitis, sinusitis, infecciones de tejidos y encías dentales, abscesos e inflamación del tejido subcutáneo, infecciones fúngicas, influenza, infecciones causadas por <i>Neisseria</i> y <i>Haemophilus</i> , impétigo, meningitis meningocócica,		

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



			sepsis, shock séptico, neumonía		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Reacción inespecífica en el lugar de administración.		
Exploraciones complementarias		Prueba de Coombs positiva	Mayor actividad de la AST, mayor actividad de la ALT, mayor actividad de la GGT, disminución de los niveles de hemoglobina y hematocrito		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Pérdida de apetito	Anorexia		

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, dolor de espalda, mialgia, dolor de cuello, dolor en las extremidades, dolor en los huesos, espasmos musculares	Hinchazón de las articulaciones, trismus		
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)			Síndrome mielodisplásico, melanoma		
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Vértigo, disgeusia	Síncope, temblor, parestesia		
Trastornos psiquiátricos			Sueños anormales, ansiedad, depresión, insomnio, cambios de humor, trastornos del sueño		
Trastornos renales y urinarios			Hematuria, insuficiencia renal, disuria		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Trastornos menstruales, erección espontánea		

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, edema de la membrana mucosa nasal, dolor en la laringe y la faringe, disnea, secreción nasal.	Hemoptisis, picazón en la garganta		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia, picazón, erupción	Urticaria, dermatitis, eritema, petequias, alteración de la pigmentación de la piel, sudoración excesiva, piel seca		
Trastornos vasculares		Disminución de la presión arterial	Hematoma, aumento de la presión arterial, hipertensión maligna, sofocos, enfermedades de las venas		

### Información Adicional

Entre los efectos secundarios informados durante todos los estudios clínicos en pacientes con HPN o SHUa, el más grave fue la septicemia meningocócica.

Se detectaron anticuerpos anti-eculizumab en el 2% de los pacientes con HPN y en el 3% de los pacientes con SHUa que recibieron tratamiento con el producto. La formación de anticuerpos es típica de todos los medicamentos proteicos.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se observaron casos de hemólisis en caso de administración omitida o retrasada de eculizumab en pacientes con HPN.

Se observaron manifestaciones clínicas de microangiopatía trombótica en caso de administración de eculizumab omitida o retrasada en pacientes con SHUa.

#### Pacientes pediátricos

Un análisis generalizado de los datos de seguridad no reveló diferencias en el perfil de seguridad de niños de 11 a 18 años y pacientes adultos con HPN. En los niños, el dolor de cabeza es el evento más común.

Los estudios revelaron que, en niños de 2 meses a 18 años, el perfil de seguridad no difiere del de los pacientes adultos con SHU.

#### Pacientes con otras enfermedades

#### Información de seguridad a partir de otros estudios clínicos

Un análisis generalizado de todos los estudios clínicos con eculizumab (11 estudios, 716 pacientes) con 6 entidades nosológicas diferentes a HPN y SHUa, reveló 1 caso de meningitis meningocócica en un paciente no vacunado con nefropatía glomerular membranosa idiopática.

Para otras reacciones adversas, el análisis de los datos de todos los estudios doble ciego, controlados con placebo en pacientes sin HPN (526 pacientes recibieron eculizumab, 221 pacientes recibieron placebo), con una frecuencia del 2% o más en comparación con el grupo de placebo, reveló las siguientes reacciones adversas: infecciones del tracto respiratorio superior, erupciones y lesiones.

#### Sobredosis

No se han conocido casos de sobredosis con eculizumab.

#### Interacciones:

Elizaria solo se puede mezclar con solución de cloruro de sodio al 0,9%, solución de cloruro de sodio al 0,45% o solución inyectable de dextrosa (glucosa) al 5%.

Vía de administración: Intravenosa

#### Dosificación y Grupo etario:

#### Posología y Método de Administración

Infusión intravenosa por goteo durante 25 a 45 minutos para adultos y de 1 a 4 horas para pacientes pediátricos.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Hemoglobinuria paroxística nocturna

El curso de tratamiento para pacientes adultos ( $\geq 18$  años) incluye un ciclo inicial de 4 semanas seguido de un ciclo de terapia de mantenimiento.

Ciclo inicial: 600 mg de Elizaria<sup>®</sup> una vez a la semana durante 4 semanas.

Tratamiento de mantenimiento: 900 mg de Elizaria<sup>®</sup> en la semana 5 con administración adicional de 900 mg de Elizaria<sup>®</sup> cada  $14 \pm 2$  días.

Para pacientes con HPN menores de 18 años, la dosis de Elizaria<sup>®</sup> se determina según el peso del niño:

Peso del paciente	Ciclo inicial	Terapia de mantenimiento
$\geq 40$ kg	600 mg una vez a la semana durante 4 semanas	900 mg en la semana 5; luego 900 mg cada 2 semanas
30...<40 kg	600 mg una vez a la semana durante 2 semanas	900 mg en la semana 3; luego 900 mg cada 2 semanas
20...<30 kg	600 mg una vez a la semana durante 2 semanas	600 mg en la semana 3; luego 600 mg cada 2 semanas
10...<20 kg	600 mg una vez a la semana durante 1 semana	300 mg en la semana 2; luego 300 mg cada 2 semanas
5...<10 kg	600 mg una vez a la semana durante 1 semana	300 mg en la semana 2; luego 300 mg cada 3 semanas

### Síndrome hemolítico-urémico atípico

El curso de tratamiento para pacientes adultos ( $\geq 18$  años) incluye un ciclo inicial de 4 semanas seguido de un ciclo de terapia de mantenimiento.

Ciclo inicial: 900 mg de Elizaria<sup>®</sup> una vez a la semana durante 4 semanas.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento de mantenimiento: 1200 mg de Elizaria® en la semana 5 con administración adicional de 1200 mg de Elizaria® cada 14 ± 2 días.

Para pacientes con SHUa menores de 18 años, la dosis de Elizaria® se determina según el peso del niño:

Peso del paciente	Ciclo inicial	Terapia de mantenimiento
≥40 kg	900 mg una vez a la semana durante 4 semanas	1200 mg en la semana 5; luego 1200 mg cada 2 semanas
30...<40 kg	600 mg una vez a la semana durante 2 semanas	900 mg en la semana 3; luego 900 mg cada 2 semanas
20...<30 kg	600 mg una vez a la semana durante 2 semanas	600 mg en la semana 3; luego 600 mg cada 2 semanas
10...<20 kg	600 mg una vez a la semana durante 1 semana	300 mg en la semana 2; luego 300 mg cada 2 semanas
5...<10 kg	300 mg una vez a la semana durante 1 semana	300 mg en la semana 2; luego 300 mg cada 3 semanas

Se requiere la administración de una dosis adicional de Elizaria® en caso de plasmaféresis, transfusión de plasma de intercambio o infusión de plasma fresco congelado:

Tipo de procedimiento	Dosis previa de Elizaria®	Dosis adicional de Elizaria® después del procedimiento	Tiempo de la administración adicional de Elizaria®
Plasmaféresis o transfusiones de plasma de intercambio	300 mg	300 mg por plasmaféresis o transfusión de plasma de intercambio	Dentro de los 60 minutos posteriores a cada plasmaféresis o transfusión de plasma de cambio.
	≥ 600 mg	600 mg por plasmaféresis o transfusión de plasma de	

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		intercambio	
Infusión de plasma fresco congelado	≥ 300 mg	300 mg por unidad de plasma fresco congelado	60 minutos antes de la infusión de cada unidad de plasma fresco congelado

#### Poblaciones específicas

##### Uso geriátrico

El producto puede ser prescrito a pacientes mayores de 65 años. No se requieren un régimen de dosificación ni precauciones especiales, aunque la experiencia clínica con el tratamiento en este grupo de edad es limitada.

##### Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de la dosis de Elizaria® en este grupo de pacientes.

##### Deterioro hepático

No se han realizado estudios especiales sobre la eficacia y seguridad de Elizaria en pacientes con insuficiencia hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto INS-ECU-300-UN 12-06-2019

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

**Adicionalmente, una vez revisada la versión 1.1 del PGR del producto Elizaria, se solicita al interesado allegar un PGR acorde a la información de seguridad del producto de referencia. Así mismo, teniendo en cuenta el Decreto 1782 se solicita la propuesta de farmacovigilancia activa dirigida a la evaluación de seguridad y efectividad.**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### 3.2.4 INFLUVAC® TETRA

Expediente : 20146427  
Radicado : 20181117710 / 20181256409  
Fecha : 13/12/2018  
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S

#### Composición:

Cada dosis de 0,5 mL de suspensión inyectable de vacuna contiene 15 µg por mL de antígeno hemaglutinina de cada cepa de virus recomendada.

#### Cada cepa contiene:

- De: Hemaglutinina:  
A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-like strain(A/Singapore/GP1908/2015, IVR-180)  
A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016(H3N2)-like strain (A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016, NIB-104)  
B/Phuket/3073/2013-like strain  
(B/Phuket/3073/2013, wild type)  
B/Brisbane/60/2008-like strain  
(B/Brisbane/60/2008, wild type)
- De Neuraminidasa:  
A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-like strain (A/Singapore/GP1908/2015, IVR-180)  
A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)-like strain (A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016, NIB-104)  
B/Phuket/3073/2013-like strain  
(B/Phuket/3073/2013, wild type)  
B/Brisbane/60/2008-like strain  
(B/Brisbane/60/2008, wild type)

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: (De Ficha Técnica)

Profilaxis de la influenza, especialmente en personas que están en mayor riesgo de complicaciones

Asociadas.

Influvac Tetra está indicada para adultos (de 18 años o más).

Influvac Tetra debe utilizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Acta No. 13 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La vacunación se recomienda especialmente para las siguientes categorías de pacientes, dependiendo de las políticas nacionales de inmunización:

- Personas de 65 años o más, sin importar su estado de salud.
- Adultos con trastornos crónicos de los sistemas pulmonares o cardiovasculares incluida el asma.
- Adultos con enfermedades metabólicas crónicas como la diabetes mellitus.
- Adultos con insuficiencia renal crónica.
- Adultos con inmunodeficiencia por enfermedad, medicación con inmunosupresores (por ejemplo, citostáticos o corticoesteroides) o radioterapia.

Contraindicaciones: (De Ficha Técnica)

Reacción alérgica a la proteína del huevo, o a una dosis anterior de cualquier vacuna contra la influenza.

Hipersensibilidad a los principios activos, o a alguno de los excipientes del producto, o a cualquier componente que pudiera estar presente en trazas tal como huevos (ovoalbúmina, proteínas de pollo), formaldehído, bromuro de cetiltrimetilamonio, polisorbato 80 o gentamicina.

Se pospondrá la inmunización en pacientes con enfermedad febril o infección aguda.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Como con cualquier otra vacuna inyectable, es recomendable disponer de supervisión y tratamiento médico adecuado en caso de ocurrir una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

No administrar nunca Influvac Tetra por vía intravascular bajo ninguna circunstancia.

Después o incluso antes de cualquier vacunación, pueden darse reacciones relacionadas con la ansiedad, incluyendo reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con el estrés, como una respuesta psicógena a la aguja. Esto puede ir acompañado de varios signos neurológicos como trastornos visuales transitorios, parestesia y movimientos de las extremidades tónico-clónicas durante la recuperación. Es importante poner los medios necesarios para evitar daños debidos a desmayos.

La respuesta de anticuerpos en pacientes con inmunosupresión endógena o yatrogénica puede ser insuficiente.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los datos de seguridad relativos al uso de Inluvac Tetra se basan en un estudio clínico en adultos sanos de 18 años de edad y mayores: Inluvac Tetra se administró a 1.535 sujetos (768 adultos entre 18 y 60 años y 767 personas de edad avanzada de 61 años o mayores) y la vacuna trivalente antigripal Inluvac a 442 sujetos (222 adultos entre 18 y 60 años y 220 personas de edad avanzada de 61 años o mayores). Se observaron tasas similares de reacciones adversas en los que recibieron Inluvac Tetra y la vacuna trivalente antigripal Inluvac. Se observó en el estudio clínico con Inluvac Tetra que la reacción adversa local notificada más frecuentemente tras la vacunación fue dolor en el lugar de la vacunación (16,3%).

Se observó en el estudio clínico con Inluvac Tetra que las reacciones adversas generales notificadas más frecuentemente tras la vacunación fueron fatiga (11,2%) y dolor de cabeza (10,3%). Se ha descrito casos de vasculitis con insuficiencia renal sobreagregada.

#### Resumen tabulado de reacciones adversas

Los siguientes efectos adversos se consideran al menos posiblemente relacionados con Inluvac Tetra y se han observado durante el ensayo clínico con Inluvac Tetra o son resultado de la experiencia post-comercialización con la vacuna trivalente antigripal Inluvac. Se aplican las siguientes frecuencias: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.1000$ ,  $< 1/100$ ); y frecuencia no conocida (reacciones adversas tras la experiencia postcomercialización; no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones Adversas Reportadas para INFLUVAC TETRA/Influvac				
Clasificación por Órganos y Sistemas de MedDRA	Muy Frecuente ≥ 1/10	Frecuente ≥ 1/100 < 1/10	Poco Frecuente ≥ 1/1.000 < 1/100	Desconocida <sup>c</sup> (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles)
Sangre sanguíneo y sistema linfático				Trombocitopenia transitoria, linfadenopatía transitoria
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones alérgicas que en raros casos producen choque, angioedema
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea <sup>a, b</sup>			Neuralgia, parestesia, convulsiones febriles, trastornos neurológicos tales como encefalomielitis, neuritis y síndrome Guillain Barré
Trastornos vasculares				Vasculitis con insuficiencia renal sobreagregada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Sudoración <sup>a</sup>		Reacciones cutáneas generalizadas incluidos prurito, urticaria o erupción no específica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia <sup>a</sup> , artralgia <sup>a</sup>		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga <sup>a</sup> Reacción local: dolor <sup>a</sup>	Malestar general <sup>a</sup> , Escalofríos <sup>a</sup> Reacciones locales: enrojecimiento <sup>a</sup> , sudoración <sup>a</sup> , Equimosis <sup>a</sup> , Induración <sup>a</sup>	Fiebre <sup>a</sup>	
<sup>a</sup> Por lo general estas reacciones desaparecen a los 1 o 2 días después de la interrupción del tratamiento. <sup>b</sup> Reportada como frecuente en los adultos mayores (≥ 61 años). <sup>c</sup> No es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento debido a que estas reacciones se reportaron voluntariamente por una población de tamaño desconocido.				

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Reporte en Línea del Sistema Nacional de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano en la página del INVIMA:

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima  
 Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá  
 Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60  
 (1) 2948700  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





<https://www.invima.gov.co/farmacovigilancia-invima/191-farmacovigilancia/farmacovigilancia/3608-reporte-de-eventos-adversos-amedicamentos.html#reporte-en-l%C3%ADnea>  
Y en nuestra página de Reporte en Línea: <https://www.PROSEFAR.com>

#### Sobredosis

Es poco probable que una sobredosificación produzca efectos adversos.

#### Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción. Si Inluvac Tetra se administra al mismo tiempo que otras vacunas, la inmunización debe realizarse en extremidades distintas. Debe tenerse en cuenta que las reacciones adversas pueden intensificarse.

La respuesta inmunológica puede verse disminuida si el paciente está siguiendo un tratamiento inmunosupresor.

Tras la vacunación, se han observado falsos positivos en pruebas serológicas de ELISA para detectar anticuerpos frente a HIV1, virus de hepatitis C y, en particular, HTLV1. Mediante Western Blot pueden desenmascarse los resultados falsos positivos del test ELISA. Estos falsos positivos transitorios podrían ser debidos a la respuesta IgM de la vacuna.

**Vía de administración:** La vacunación con jeringas prellenada de dosis única, se debe realizar mediante inyección intramuscular o subcutánea profunda.

#### Dosificación y Grupo etario: Posología

Adultos: 0,5 ml.

#### Población pediátrica

Niños y adolescentes: no se ha establecido en niños la seguridad y eficacia de Inluvac Tetra

#### Método de Administración

La vacunación debe realizarse mediante inyección intramuscular o subcutánea profunda. Deben tomarse precauciones antes de manipular o administrar el medicamento.

**Condición de venta:** Uso Institucional

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018012470 emitido mediante Acta No. 12 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.2, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 12 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:**

Cada dosis de 0,5 mL de suspensión inyectable de vacuna contiene 15 µg por mL de antígeno hemaglutinina de cada cepa de virus listada a continuación:

**Cada cepa contiene:**

• **De: Hemaglutinina:**

A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-like

strain(A/Singapore/GP1908/2015, IVR-180)

A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016(H3N2)-like strain (A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016, NIB-104)

B/Phuket/3073/2013-like strain

(B/Phuket/3073/2013, wild type)

B/Brisbane/60/2008-like strain

(B/Brisbane/60/2008, wild type)

• **De Neuraminidasa:**

A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-like strain (A/Singapore/GP1908/2015, IVR-180)

A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)-like strain (A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016, NIB-104)

B/Phuket/3073/2013-like strain

(B/Phuket/3073/2013, wild type)

B/Brisbane/60/2008-like strain

(B/Brisbane/60/2008, wild type)

**Forma farmacéutica:** Suspensión inyectable

**Indicaciones:**

Profilaxis de la influenza, especialmente en personas que están en mayor riesgo de complicaciones

Asociadas.

**Influvac Tetra está indicada para adultos (de 18 años o más).**

**Influvac Tetra debe utilizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La vacunación se recomienda especialmente para las siguientes categorías de pacientes, dependiendo de las políticas nacionales de inmunización:

- Personas de 65 años o más, sin importar su estado de salud.
- Adultos con trastornos crónicos de los sistemas pulmonares o cardiovasculares incluida el asma.
- Adultos con enfermedades metabólicas crónicas como la diabetes mellitus.
- Adultos con insuficiencia renal crónica.
- Adultos con inmunodeficiencia por enfermedad, medicación con inmunosupresores (por ejemplo, citostáticos o corticoesteroides) o radioterapia.

**Contraindicaciones: (De Ficha Técnica)**

Reacción alérgica a la proteína del huevo, o a una dosis anterior de cualquier vacuna contra la influenza.

Hipersensibilidad a los principios activos, o a alguno de los excipientes del producto, o a cualquier componente que pudiera estar presente en trazas tal como huevos (ovoalbúmina, proteínas de pollo), formaldehído, bromuro de cetiltrimetilamonio, polisorbato 80 o gentamicina.

Se pospondrá la inmunización en pacientes con enfermedad febril o infección aguda.

**Precauciones y advertencias:**

**Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Como con cualquier otra vacuna inyectable, es recomendable disponer de supervisión y tratamiento médico adecuado en caso de ocurrir una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

No administrar nunca Influvac Tetra por vía intravascular bajo ninguna circunstancia.

Después o incluso antes de cualquier vacunación, pueden darse reacciones relacionadas con la ansiedad, incluyendo reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con el estrés, como una respuesta psicógena a la aguja. Esto puede ir acompañado de varios signos neurológicos como trastornos visuales transitorios, parestesia y movimientos de las extremidades tónico-clónicas durante la recuperación. Es importante poner los medios necesarios para evitar daños debidos a desmayos.

La respuesta de anticuerpos en pacientes con inmunosupresión endógena o yatrogénica puede ser insuficiente.

**Reacciones adversas:**

**Resumen del perfil de seguridad**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los datos de seguridad relativos al uso de Influvac Tetra se basan en un estudio clínico en adultos sanos de 18 años de edad y mayores: Influvac Tetra se administró a 1.535 sujetos (768 adultos entre 18 y 60 años y 767 personas de edad avanzada de 61 años o mayores) y la vacuna trivalente antigripal Influvac a 442 sujetos (222 adultos entre 18 y 60 años y 220 personas de edad avanzada de 61 años o mayores). Se observaron tasas similares de reacciones adversas en los que recibieron Influvac Tetra y la vacuna trivalente antigripal Influvac. Se observó en el estudio clínico con Influvac Tetra que la reacción adversa local notificada más frecuentemente tras la vacunación fue dolor en el lugar de la vacunación (16,3%).

Se observó en el estudio clínico con Influvac Tetra que las reacciones adversas generales notificadas más frecuentemente tras la vacunación fueron fatiga (11,2%) y dolor de cabeza (10,3%). Se ha descrito casos de vasculitis con insuficiencia renal sobreagrada.

#### Resumen tabulado de reacciones adversas

Los siguientes efectos adversos se consideran al menos posiblemente relacionados con Influvac Tetra y se han observado durante el ensayo clínico con Influvac Tetra o son resultado de la experiencia post-comercialización con la vacuna trivalente antigripal Influvac. Se aplican las siguientes frecuencias: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); y frecuencia no conocida (reacciones adversas tras la experiencia postcomercialización; no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones Adversas Reportadas para INFLUVAC TETRA/Influvac				
Clasificación por Órganos y Sistemas de MedDRA	Muy Frecuente ≥ 1/10	Frecuente ≥ 1/100 < 1/10	Poco Frecuente ≥ 1/1.000 < 1/100	Desconocida <sup>c</sup> (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles)
Sangre sanguíneo y sistema linfático				Trombocitopenia transitoria, linfadenopatía transitoria
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones alérgicas que en raros casos producen choque, angioedema
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea <sup>a, b</sup>			Neuralgia, parestesia, convulsiones febriles, trastornos neurológicos tales como encefalomiелitis, neuritis y síndrome Guillain Barré
Trastornos vasculares				Vasculitis con insuficiencia renal sobreagregada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Sudoración <sup>a</sup>		Reacciones cutáneas generalizadas incluidos prurito, urticaria o erupción no específica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia <sup>a</sup> , artralgia <sup>a</sup>		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga <sup>a</sup> Reacción local: dolor <sup>a</sup>	Malestar general <sup>a</sup> , Escalofríos <sup>a</sup> Reacciones locales: enrojecimiento <sup>a</sup> , sudoración <sup>a</sup> , Equimosis <sup>a</sup> , Induración <sup>a</sup>	Fiebre <sup>a</sup>	
<sup>a</sup> Por lo general estas reacciones desaparecen a los 1 o 2 días después de la interrupción del tratamiento. <sup>b</sup> Reportada como frecuente en los adultos mayores (≥ 61 años). <sup>c</sup> No es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento debido a que estas reacciones se reportaron voluntariamente por una población de tamaño desconocido.				

**Notificación de sospechas de reacciones adversas:**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Reporte en Línea del Sistema Nacional de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano en la página del INVIMA:

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima  
 Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá  
 Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60  
 (1) 2948700  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





<https://www.invima.gov.co/farmacovigilancia-invima/191-farmacovigilancia/farmacovigilancia/3608-reporte-de-eventos-adversos-amedicamentos.html#reporte-en-l%C3%ADnea>

Y en nuestra página de Reporte en Línea: <https://www.PROSEFAR.com>

#### **Sobredosis**

Es poco probable que una sobredosificación produzca efectos adversos.

#### **Interacciones:**

No se han realizado estudios de interacción. Si Inluvac Tetra se administra al mismo tiempo que otras vacunas, la inmunización debe realizarse en extremidades distintas. Debe tenerse en cuenta que las reacciones adversas pueden intensificarse.

La respuesta inmunológica puede verse disminuida si el paciente está siguiendo un tratamiento inmunosupresor.

Tras la vacunación, se han observado falsos positivos en pruebas serológicas de ELISA para detectar anticuerpos frente a HIV1, virus de hepatitis C y, en particular, HTLV1. Mediante Western Blot pueden desenmascarse los resultados falsos positivos del test ELISA. Estos falsos positivos transitorios podrían ser debidos a la respuesta IgM de la vacuna.

**Vía de administración:** La vacunación con jeringas prellenada de dosis única, se debe realizar mediante inyección intramuscular o subcutánea profunda.

#### **Dosificación y Grupo etario:**

##### **Posología**

**Adultos:** 0,5 ml.

##### **Población pediátrica**

**Niños y adolescentes:** no se ha establecido en niños la seguridad y eficacia de Inluvac Tetra

#### **Método de Administración**

La vacunación debe realizarse mediante inyección intramuscular o subcutánea profunda.

Deben tomarse precauciones antes de manipular o administrar el medicamento.

#### **Condición de venta: Uso Institucional**

#### **Norma Farmacológica: 18.1.1.0.N20 Suspensión inyectable:**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cepas	Cantidad de antígeno por cada 0.5 mL
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b><u>De: Hemaglutinina:</u></b></li> <li>• A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-like strain(A/Singapore/GP1908/2015, IVR-180)</li> <li>• A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016(H3N2)-like strain (A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016, NIB-104)</li> <li>• B/Phuket/3073/2013-like strain (B/Phuket/3073/2013, wild type)</li> <li>• B/Brisbane/60/2008-like strain (B/Brisbane/60/2008, wild type)</li> <li>• <b><u>De Neuraminidasa:</u></b></li> <li>• A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-like strain (A/Singapore/GP1908/2015, IVR-180)</li> <li>• A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)-like strain (A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016, NIB-104)</li> <li>• B/Phuket/3073/2013-like strain (B/Phuket/3073/2013, wild type)</li> <li>• B/Brisbane/60/2008-like strain (B/Brisbane/60/2008, wild type)</li> </ul>	<p>(15 µg Haemagglutinin)</p> <p>15 µg Haemagglutinin</p> <p>15 µg Haemagglutinin</p> <p>15 µg Haemagglutinin</p> <p>Presente</p> <p>Presente</p> <p>Presente</p> <p>Presente</p>

Fuente: Dossier

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos- PGR versión 3 del producto Influvac, puesto que los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido.

Así mismo, en cuanto a los requerimientos del laboratorio de fisicoquímicos, no se encontró la descripción paso a paso de los ensayos fisicoquímicos realizados al producto terminado; la cual debe incluir cuando aplique el procedimiento de preparación de muestras (diluciones y disolventes empleados), procedimiento de preparación de estándares (diluciones y disolventes empleados), reactivos empleados, preparación de soluciones, descripción completa de los insumos, parámetros o condiciones de los equipos empleados y cálculos realizado. Por lo anterior, el interesado debe dar respuesta a los requerimientos en la solicitud del registro sanitario

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

### 3.2.5. ADALIM® ADALIMUMAB SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN, 40 MG/0.8 ML

Expediente : 20152334  
Radicado : 20181205858 / 20191091153  
Fecha : 16/05/2019  
Interesado : Laboratorios La Santé

Composición:  
Cada jeringa prellenada de 0.8mL contiene 40mg de Adalimumab

Forma farmacéutica:  
Solución para Inyección

Indicaciones:

Adultos:

Artritis reumatoide: indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (arme). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes arme.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Artritis psoriásica: inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriásica.

Espondilitis anquilosante. Espondiloartritis axial no radiográfica: (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de ea). Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir aines.

Psoriasis: adalimumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis crónica en placa, de moderada a severa, que no han respondido a terapia sistémica o fototerapia.

Enfermedad de Crohn: en pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Adalimumab ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica. Adalimumab induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn moderada a severa, adalimumab reduce el riesgo de rehospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerativa: adalimumab está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-mp) o azatioprina (aza), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Hidradenitis supurativa: adalimumab está indicado para el tratamiento de hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la hs.

Uveítis: adalimumab está indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis en pacientes adultos, en pacientes adultos que no han respondido previamente a la terapia con corticoides.

Pediatría:

Artritis idiopática juvenil - artritis idiopática juvenil poliarticular: adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (pjia, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Adalimumab puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Acta No. 13 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Crohn pediátrico:** adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

**Artritis relacionada con entesitis:** adalimumab está indicado para el tratamiento de artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional.

**Psoriasis en placa en pediatría:** adalimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad conocida al Adalimumab o a cualquiera de sus componentes. Tuberculosis activa u otras infecciones graves; Insuficiencia cardíaca moderada a grave (NYHA clases III/IV). No debe ser administrado a mujeres en embarazo o en lactancia.

**Precauciones y advertencias:**

**Precauciones:** Antes de iniciar la terapia con Adalimumab los pacientes deben ser evaluados para infección tuberculosa mediante radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina. Si se diagnostica TBC no se debe iniciar el tratamiento con Adalimumab hasta tanto no se haya realizado el tratamiento antituberculoso adecuado. **Episodios neurológicos:** los antagonistas del TNF, incluyendo Adalimumab, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple, neuritis óptica y enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo Síndrome de Guillain Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de Adalimumab en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de Adalimumab debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla. Adalimumab, así como otros bloqueadores del TNF-Alfa han sido asociados con posible reactivación del virus de la Hepatitis-B en portadores crónicos del virus, especialmente en pacientes que reciben concomitantemente medicamentos inmunosupresores. Adalimumab, así como otros bloqueadores del TNF-Alfa han sido asociados con la aparición de neoplasias incluyendo linfomas, con una mayor frecuencia en pacientes que están recibiendo medicamentos inmunosupresores.

**Advertencias:** Se han reportado reacciones alérgicas incluso anafilaxia en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Adalimumab; de igual forma, existen reportes de

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reacciones hematológicas incluyendo anemia aplásica en pacientes tratados con este tipo de medicamentos. Infecciones bacterianas serias, así como infecciones virales y micóticas han sido reportadas con el uso de bloqueadores del TNF-Alfa; adalimumab no debe iniciarse en pacientes con alguna infección activa hasta tanto esta no haya sido adecuadamente controlada. Adalimumab debe suspenderse si se desarrolla una infección seria o sepsis durante el tratamiento e iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica adecuada hasta que la infección sea controlada. La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con Adalimumab ha sido más alta que para los individuos menores de 65 años. Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en las personas de edad avanzada se debe tenerse precaución especial al tratar este grupo poblacional.

#### Reacciones adversas:

Reacciones adversas (en ensayos clínicos): en un estudio clínico realizado con el biosimilar de Zydus-Cadila (Exemptia®) comparativamente con el producto de referencia (Humira®) {A prospective, randomized, double-blind, multicentre, parallel-group, active controlled study to compare efficacy and safety of biosimilar adalimumab (Exemptia; ZRC-3197) and adalimumab (Humira) in patients with rheumatoid arthritis. International Journal of Rheumatic Diseases 2015;1-12 } en 120 pacientes con artritis reumatoide se reportaron 28 efectos secundarios en 17 sujetos: 13 eventos en 7 sujetos del grupo del biosimilar y 15 efectos en 10 sujetos del grupo de referencia. Pirexia, cefalea y tos fueron los principales efectos adversos reportados comúnmente en ambos grupos; la mayoría fueron de intensidad leve, no relacionados directamente con el medicamento. Tres sujetos en cada grupo experimentaron al menos un efecto posiblemente relacionado y el total de ellos se resolvieron completamente.

Efectos adversos adicionales reportados en el estudio clínico fueron: disnea, infecciones micóticas, gastritis, cefalea, reacciones en el sitio de la inyección, edemas articulares, alteraciones del ciclo menstrual, polaquiuria, tuberculosis, fiebre, rash, infecciones del tracto urinario, vómito, malestar y dolor abdominal, hipertensión, dolores articulares, astenia, tos, dolor torácico, diarrea y dispepsia.

En ensayos clínicos publicados en la literatura, así como en la información de prescripción de diferentes agencias regulatorias, han sido reportados otros efectos adversos, reportados de acuerdo con la frecuencia de reporte de la siguiente manera: >10%, 1% a 10%, <1%.

Frecuencia > 10%: cefalea, rash cutáneo, desarrollo de anticuerpos, reacciones en el sitio de inyección (eritema, prurito, hemorragias, dolor, edema), infecciones respiratorias.

Frecuencia 1% a 10%: hipertensión, fibrilación auricular, arritmias, dolor torácico, enfermedad coronaria, trombosis venosa profunda, infarto del miocardio, palpitaciones, pericarditis, taquicardia, confusión, parestesias, celulitis, erisipelas, hiperlipidemia, náusea, vómito, trastornos menstruales, malestar abdominal, infecciones gastrointestinales, incremento de fosfatasa alcalina, reacciones de hipersensibilidad, dolor muscular.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuencia <1%: abscesos, angioedema, anemia aplásica, diferentes infecciones bacterianas, carcinoma de células basales, insuficiencia cardiaca, accidente cerebro vascular, eritema multiforme, hepatitis B reactivación, leucemia, leucopenia, síndrome similar a lupus.

#### Interacciones:

No se han detectado cambios estadísticamente significativos en los perfiles de concentración sérica del metotrexate cuando se administra concomitantemente con Adalimumab. En ensayos clínicos publicados no se han observado interacciones entre el Adalimumab y otros FARMES de uso frecuente como sulfasalazina, hidrocloroquina, leflunomida, así como con glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos. Evítese el uso concomitante con abatacept, anakinra, BCG intravesical, belimumab, canakinumab, certolizumab, infliximab, natalizumab, pimecrolimus, tacrolimus, tocilizumab, rilonacept, tofacitinib, vedolizumab y vacunas.

#### Vía de administración:

Subcutánea únicamente (S.C.)

#### Dosificación y Grupo etario:

**Dosificación: Adultos: Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Espondilitis anquilosante:** La dosis recomendada es de 40 mg administrados en semanas alternas en dosis única por vía subcutánea. El metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y otros FARMES pueden continuarse durante el tratamiento con Adalimumab. En artritis reumatoide, en ausencia de tratamiento concomitante con MTX, se puede aumentar la frecuencia de la dosificación a 40 mg una vez a la semana. **Enfermedad de Crohn:** El régimen de dosificación se inicia con 160 mg en el día 1 (administrados como 4 inyecciones de 40 mg en un día o como 2 inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), seguido por 80 mg dos semanas más tarde (día 15). Posteriormente, otras dos semanas más tarde (día 29) se inicia una dosis de mantenimiento de 40 mg en semanas alternas. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores durante el tratamiento con Adalimumab. En algunos casos, si se detecta disminución de la respuesta clínica, se puede incrementar la frecuencia de dosificación a 40 mg una vez a la semana. **Colitis Ulcerativa:** La dosificación inicial en colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg administrados en la semana 0 (la dosis puede administrarse como cuatro inyecciones en un día o como dos inyecciones al día por dos días consecutivos) y 80 mg en la semana 2. Después del tratamiento inicial la dosis recomendada es de 40 mg subcutáneos en semanas alternas. En algunos casos, si se detecta disminución de la respuesta clínica, se puede incrementar la frecuencia de dosificación a 40 mg una vez a la semana. La respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2-8 de tratamiento; Adalimumab debe continuarse solamente en aquellos pacientes que han presentado adecuada respuesta durante las primeras 8 semanas de tratamiento. **Psoriasis en**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Placas: se recomienda iniciar con una dosis de 80 mg seguidos por 40 mg en semanas alternas, iniciando una semana después de la dosis inicial. Pediatría: Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular: La dosis recomendada por la FDA para pacientes de 4 a 17 años de edad se basa en el peso, como se muestra a continuación. Metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, AINEs o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con Adalimumab: Pacientes pediátricos (4 a 17 años) con peso de 15 a <30 Kg administrar 20 mg en semanas alternas; pacientes con 30 o más Kg de peso, administrar 40 mg en semanas alternas. En la Unión Europea la dosis recomendada en artritis idiopática juvenil poliarticulares la siguiente: niños de 4 a 12 años administrar 24 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal hasta una dosis única máxima de 40 mg administrados en semanas alternas, por inyección subcutánea. Adalimumab no se ha estudiado en niños menores de 2 años que padecen artritis idiopática juvenil poliarticular. Para adolescentes de 13 a 17 años, se administra una dosis de 40 mg en semanas alternas independientemente del área de superficie corporal. Es de esperarse una respuesta clínica adecuada tras 12 semanas de tratamiento; debe reconsiderarse cuidadosamente el tratamiento en un paciente que no responda adecuadamente en este tiempo. Enfermedad de Crohn en pediatría: Pacientes con peso corporal menor a 40 Kg: La dosis inicial (día 1) es de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en el día 1), seguidas de 40 mg dos semanas después (día 15). Dos semanas después (día 29) comenzar una dosis de mantenimiento de acuerdo con el siguiente esquema: Enfermedad de Crohn severamente activa, 20 mg en semanas alternas; Enfermedad de Crohn moderadamente activa, 10 mg en semanas alternas. Pacientes con peso corporal mayor o igual a 40 Kg: La dosis inicial (día 1) es de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en el día 1 o dos inyecciones de 40 mg diarias por dos días consecutivos), seguidas de 80 mg dos semanas después (día 15). Dos semanas después (día 29) comenzar una dosis de mantenimiento de acuerdo con el siguiente esquema: Enfermedad de Crohn severamente activa, 40 mg en semanas alternas. Enfermedad de Crohn moderadamente activa, 20 mg en semanas alternas. Algunos pacientes pueden beneficiarse al incrementar la frecuencia a un esquema semanal si se experimenta una exacerbación o una respuesta inadecuada. Adalimumab no ha sido estudiado en niños menores de 6 años con Enfermedad de Crohn.

Grupo Etario: Adultos y niños mayores de 4 años.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica / Uso Institucional

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019002211 emitido mediante Acta No. 19 de 2018, numeral 3.2.2.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191091153
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191091153

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto el interesado allego alcance mediante radicado 20191125867 del 04/07/2019.

### 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

#### 3.4.1. MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

##### 3.4.1.1 TOBI® SOLUCION PARA NEBULIZACION 300 MG/5 ML

Expediente : 20054910  
Radicado : 20191098304  
Fecha : 24/05/2019  
Interesado : Novartis de Colombia S.A.S.

Composición:

Cada ampolla por 5mL de solución contiene 300 mg de Tobramicina

Forma farmacéutica: Soluciones para nebulizadores o inhaladores

Indicaciones:

Indicado para el cuidado a largo plazo de los pacientes con fibrosisquística infectados con p. Aeruginosa. Usada conjuntamente conerapias estándar está indicado para mejorar la función pulmonar, reducción de la carga bacteriana y mantener en salud los pacientescon fibrosis quística infectados con p. Aeruginosa.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad a conocida acualquier aminoglucósido. Algunos aminoglucósidos pueden causardaño fetal cuando son administrados a una mujer embarazada.algunos aminoglucósidos atraviesan la placenta y la estreptomycinaha sido asociada con varios informes de sordera total irreversible,bilateral, congénita de niños expuesta in útero. Presenta un potencialinherente para causar ototoxicidad.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

**Nuevas indicaciones:**

TOBI está indicado para el tratamiento de las infecciones pulmonares por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística (mucoviscidosis) de 6 años de edad en adelante.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el siguiente punto para el producto de la referencia, así:

**Nuevas indicaciones:**

**TOBI está indicado para el tratamiento de las infecciones pulmonares por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística (mucoviscidosis) de 6 años de edad en adelante.**

### 3.4.1.2 LIPIODOL® ULTRA-FLUIDE

Expediente : 19950974  
Radicado : 20191098640  
Fecha : 27/05/2019  
Interesado : Güerbet Colombia S.A.S.

**Composición:**

Cada 10 mL contiene Esteres Etilicos de los Ácidos Grasos Yodados y No Yodados de Aceite de Adormidera equivalente a 4.8 g de Yodo.

**Forma farmacéutica:** Solución Inyectable

**Indicaciones:**

Acta 14/2006 (2.2.11): recomienda aceptar la corrección a las indicaciones solicitadas por el interesado de la siguiente forma: medio de contraste en radiología diagnóstica en linfografía, fistulografía, sialografía y diagnóstico de lesiones hepáticas malignas. Medio de contraste en radiología intervencionista, en embolización vascular con pegantes quirúrgicos. En endocrinología, en tratamiento de desórdenes de deficiencia del yodo. Adicionalmente se autoriza la corrección de la vía de administración en el sentido que debe ser: vía intralinfática: en linfografía, fistulografía, sialografía y diagnóstico de lesiones hepáticas malignas (medio de contraste en radiología diagnóstica). No debe inyectarse por vía intravenosa o intraarterial en

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



caso de parotiditis aguda. Vía cateterismo intraarterial en embolización vascular con pegantes quirúrgicos (radiología intervencionista). Vía intramuscular en aplicaciones endocrinológicas.

**Contraindicaciones:**

Están relacionadas con el tipo de examen radiológico practicado y depende muy a menudo del estado del enfermo. Hay que tomar precauciones en casos de antecedentes de alergia, de disfunción tiroidea o de insuficiencia pulmonar. Según el punto de inyección del lipiodol ultrafluido, debido a la lenta liberación de los yoduros, los test tiroideos clásicos están trastornados a veces durante varios años. (Actualmente, los métodos modernos de análisis del yodo proteico o hormonal permiten eliminar toda la interferencia debida a los productos yodados). La inyección en ciertas fístulas o en algunos conductos debe, a veces, practicarse con precaución para evitar una penetración vascular; está contraindicada en casos de hemorragia reciente.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Información para prescribir versión COL-SPE-LBL-16 Versión 2.0 allegada mediante radicado 20191098640

**Nuevas indicaciones:**

Medio de contraste en Radiología diagnóstica en Linfografía, Fistulografía, Sialografía y diagnóstico de lesiones hepáticas malignas. Medio de contraste en Radiología Intervencionista, en embolización vascular con pegantes quirúrgicos y para la visualización, localización y vectorización durante la quimioembolización transarterial del carcinoma hepatocelular en estadio intermedio en adultos. En endocrinología, en tratamiento de desórdenes de deficiencia del Yodo.

**Nuevas contraindicaciones:**

**Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a LIPIODOL ULTRAFLUIDO (ésteres etílicos de ácidos grasos yodados de aceite de adormidera).
- Mujeres embarazadas
- Hipertiroidismo confirmado.
- Lesiones traumáticas, hemorragias o sangrado recientes (riesgo de extravasación o de embolia).
- Broncografía (el producto inundaría rápidamente los bronquiolos y los alvéolos).

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- La sialografía con LIPIODOL ULTRA-FLUIDE está contraindicada en caso de parotiditis aguda

Contraindicaciones específicas de uso en radiología intervencionista:

- Quimioembolización transarterial:
- Administración en zonas hepáticas en las que los conductos biliares están dilatados, si no se ha realizado previamente un drenaje.
- Embolización con pegamentos quirúrgicos:

No existen contraindicaciones especiales salvo las de la embolización, en particular la presencia de una trombosis portal.

Contraindicaciones específicas de uso en endocrinología:

- Bocio voluminoso y multinodular en las personas de más de 45 años de edad, debido al riesgo importante de hipertiroidismo.
- Durante la lactancia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Información para prescribir versión COL-SPE-LBL-16 Versión 2.0 allegada mediante radicado 20191098640**

**Nuevas indicaciones:**

**Medio de contraste en Radiología diagnóstica en Linfografía, Fistulografía, Sialografía y diagnóstico de lesiones hepáticas malignas. Medio de contraste en Radiología Intervencionista, en embolización vascular con pegantes quirúrgicos y para la visualización, localización y vectorización durante la quimioembolización transarterial del carcinoma hepatocelular en estadio intermedio en adultos. En endocrinología, en tratamiento de desórdenes de deficiencia del Yodo.**

**Nuevas contraindicaciones:**

**Contraindicaciones**

- **Hipersensibilidad a LIPIODOL ULTRAFLUIDO (ésteres etílicos de ácidos grasos yodados de aceite de adormidera).**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Mujeres embarazadas**
- **Hipertiroidismo confirmado.**
- **Lesiones traumáticas, hemorragias o sangrado recientes (riesgo de extravasación o de embolia).**
- **Broncografía (el producto inundaría rápidamente los bronquiolos y los alvéolos).**
- **La sialografía con LIPIODOL ULTRA-FLUIDE está contraindicada en caso de parotiditis aguda**

**Contraindicaciones específicas de uso en radiología intervencionista:**

- **Quimioembolización transarterial:**
- **Administración en zonas hepáticas en las que los conductos biliares están dilatados, si no se ha realizado previamente un drenaje.**
- **Embolización con pegamentos quirúrgicos:**

**No existen contraindicaciones especiales salvo las de la embolización, en particular la presencia de una trombosis portal.**

**Contraindicaciones específicas de uso en endocrinología:**

- **Bocio voluminoso y multinodular en las personas de más de 45 años de edad, debido al riesgo importante de hipertiroidismo.**
- **Durante la lactancia.**

**Posología y forma de administración**

**Posología**

**En radiología diagnóstica:**

**•Linografía**

**La dosis habitual es de 5 a 7 ml por vía intralinfática estricta para la opacificación de un miembro (modificada en función del tamaño del sujeto), es decir, de 10 a 14 ml para una linfografía pedia bilateral. La dosis debe reducirse proporcionalmente en los niños. En los niños de 1 a 2 años, es suficiente una dosis de 1 ml por extremidad.**

**•Sialografía**

**Inyecte LIPIODOL ULTRA FLUID hasta que se llene la glándula. No debe superar los 5 mL.**

**•Fistulografía**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inyecte LIPIODOL ULTRA FLUID hasta que la fístula se llene. No debe superar los 5 mL.

#### **Diagnóstico de lesiones hepáticas**

La dosis habitual varía en función del tamaño de las lesiones y puede ser de 2 a 10 ml por paciente. LIPIODOL ULTRAFLUIDO se mezcla en ocasiones con cantidades pequeñas de medios de contraste yodados hidrosolubles. El escáner debe realizarse de 7 a 15 días después de la inyección selectiva para permitir la eliminación de LIPIODOL ULTRAFLUIDO del hígado sin tumoración.

#### ***Población pediátrica***

La dosis debe reducirse proporcionalmente en los niños.

#### ***Pacientes con insuficiencia ponderal***

La dosis debe reducirse proporcionalmente en esta población.

#### ***Personas de edad avanzada***

El producto debe administrarse con precaución en los pacientes de más de 65 años que sufran patologías subyacentes del sistema cardiovascular, del aparato respiratorio o del sistema nervioso. Dado que parte del producto emboliza temporalmente los capilares pulmonares, la presencia de insuficiencia cardiorrespiratoria en los pacientes de edad avanzada exige la adaptación de la dosis, o incluso la suspensión de la exploración.

En radiología intervencionista:

**Quimioembolización transarterial del carcinoma hepatocelular en estadio intermedio en adultos.**

La dosis de LIPIODOL ULTRAFLUIDO depende de la extensión de la lesión, pero generalmente no debe superarse una dosis total de 15 ml en adultos.

***Población pediátrica:*** No se han establecido la eficacia y la seguridad de LIPIODOL ULTRAFLUIDO en la quimioembolización transarterial de carcinomas hepatocelulares en niños.

***Personas de edad avanzada:*** El producto debe administrarse con precaución en los pacientes de más de 65 años que sufran patologías subyacentes del sistema cardiovascular, respiratorio o nervioso.

#### **Embolización con pegamentos quirúrgicos**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**En asociación con pegamentos quirúrgicos durante embolizaciones vasculares.**

**La dosis de LIPIODOL ULTRAFLUIDO por sesión de embolización depende del tamaño de las lesiones. La mezcla de LIPIODOL ULTRAFLUIDO y agente embolizante líquido puede variar del 20 al 80%, pero en la mayoría de los casos es una mezcla 50/50.**

**El volumen inyectado no debe superar los 15 ml.**

**En endocrinología:**

**Adultos y niños de más de 4 años: 1 ml cada 3 años.**

**Niños de menos de 4 años: 0,5 ml cada 2 años, sin superar 3 ml.**

**En caso de nódulo tiroideo, la posología es de 0,2 ml.**

### **3.4.1.3 FLUIMUCIL**

Expediente : 19939035 / 19988136 / 40609 / 33777 / 20037079 / 19904497  
Radicado : 20181119457 / 20191099998  
Fecha : 28/05/2019  
Interesado : Zambon Colombia S.A.

Composición:

Cada sobre con 1.5g de granulado contiene 600mg de N-Acetilcisteína

Cada tableta efervescente contiene 600mg de N-Acetilcisteína

Cada sobre x 5g contiene 100mg de N-Acetilcisteína

Cada sobre x 3 g contiene 200mg de N -Acetilcisteína

Cada 100 ml contiene 4 g de N-Acetilcisteína

Cada 100 ml contiene 2 g de N-Acetilcisteína

Forma farmacéutica:

Gránulos

Tableta efervescente

Gránulos

Gránulos

Jarabe

Jarabe

Indicaciones:

Para los expedientes 19939035 / 19988136

· Mucolítico

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- La n-acetilcisteína está indicada junto con un esquema de hidratación a altas dosis como medida nefroprotectora, en pacientes que requieran el uso de medios de contraste intravenoso y se encuentra en riesgo de desarrollar nefropatía.

Para el expediente 40609 / 33777 / 20037079 / 19904497  
Mucolítico.

**Contraindicaciones:**

Para el expediente 19939035

Hipersensibilidad al medicamento, adminístrese con precaución a pacientes ancianos con insuficiencia respiratoria severa y a pacientes asmáticos. Los pacientes con fenilcetonuria no deben consumir este producto ya que contiene aspártame, que se metaboliza en fenilalanina, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben consumir las formulaciones que contienen sorbitol.

Para el expediente 19988136

Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes. Adminístrese con precaución en pacientes ancianos con insuficiencia respiratoria severa y a pacientes asmáticos. Este producto contiene aspartame, no administrar en pacientes con fenilcetonuria.

Para el expediente 40609

Adminístrese con precaución a pacientes ancianos con insuficiencia respiratoria severa y a pacientes asmáticos. Está contraindicado en niños menores de 2 años

Para el expediente 33777 / 20037079 / 19904497

Hipersensibilidad al medicamento. Adminístrese con precaución a pacientes ancianos con insuficiencia respiratoria severa y a pacientes asmáticos.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019002142 emitido mediante Acta No. 10 de 2018, numeral 3.1.2.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la modificación de indicaciones para el producto de la referencia.

**Nuevas indicaciones:**

**Tabletas y Granulado:**

- Mucolítico

- La N-acetilcisteína está indicada junto con un esquema de hidratación a altas dosis como medida nefroprotectora, en pacientes que requieran el uso de medios de contraste intravenoso y se encuentra en riesgo de desarrollar nefropatía.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Indicado en el manejo farmacológico de la ansiedad y los síntomas de abstinencia en pacientes con trastorno por uso de sustancias psicoactivas.
- Coadyuvante en el manejo de intoxicación por metales pesados.

Jarabes:

- Mucolítico
- Indicado en el manejo farmacológico de la ansiedad y los síntomas de abstinencia en pacientes con trastorno por uso de sustancias psicoactivas.
- Coadyuvante en el manejo de intoxicación por metales pesados

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 10 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.4., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la modificación de indicaciones puesto que el interesado no presenta respuesta satisfactoria, ya que no allega información clínica adicional que permita modificar el concepto.

Adicionalmente, estudios señalan que para las nuevas indicaciones propuestas el medicamento aún se encuentra en fases investigativas iniciales y experimentales, sin resultados concluyentes de eficacia.

**3.4.1.4 PRADAXA® 75 MG  
PRADAXA® 110 MG  
PRADAXA® 150 MG**

Expediente : 19993896 / 19993897 / 20015718  
Radicado : 20191106601 / 20191106604 / 20191106607  
Fecha : 06/06/2019  
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

Cada cápsula dura contiene 86.48 mg de Dabigatrán etexilato mesilato equivalente a 75.0 mg de Dabigatrán etexilato

Cada cápsula dura contiene 126.83 mg de Dabigatrán etexilato mesilato equivalente a 110.0 mg de Dabigatrán etexilato

Cada cápsula dura contiene 172.95 mg de Dabigatrán etexilato mesilato equivalente a 150.0 mg de Dabigatrán etexilato

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Indicaciones:**

Para el expediente 19993896

Anticoagulante en prevención de eventos venosos tromboembólicos en pacientes que requieran cirugía ortopédica mayor.

Para el expediente 19993897

Anticoagulante en prevención de eventos venosos tromboembólicos en pacientes que requieran cirugía ortopédica mayor. Prevención del accidente cerebrovascular y del embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular.

Para el expediente 20015718

Prevención del accidente cerebro vascular y del embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular. Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) aguda. Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) recurrente.

**Contraindicaciones:**

1. hipersensibilidad conocida al dabigatran o a alguno de los excipientes del producto.
2. pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min).
3. manifestaciones hemorrágicas, pacientes con diátesis hemorrágica o pacientes con alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia.
4. lesiones en órganos con riesgo de sangrado clínicamente significativo, incluyendo accidente cerebrovascular hemorrágico dentro de los últimos 6 meses.
5. pacientes con intervención espinal o catéter epidural durante la primera hora después de su remoción.
6. tratamiento sistémico concomitante con ketoconazol.
7. pacientes con prótesis de válvulas cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión No. 2019ABR12\_V21
- Información para prescribir versión No. V\_21

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas indicaciones:

Pradaxa 75 mg

Prevención de eventos venosos tromboembólicos en pacientes que requieran cirugía ortopédica mayor.

Pradaxa 110 mg

Prevención de eventos venosos tromboembólicos en pacientes que requieran cirugía ortopédica mayor.

Prevención del accidente cerebrovascular y del embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular.

Pradaxa 150 mg

Prevención del accidente cerebrovascular y del embolismo sistémico, y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda.

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente.

Nueva dosificación / grupo etario

Posología

Adultos

Prevención primaria de la tromboembolia venosa (TEV)

Prevención de la tromboembolia venosa (TEV) en pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

La dosis recomendada de Pradaxa® es 220 mg una vez al día, administrada como 2 cápsulas de 110 mg. Los pacientes con insuficiencia renal moderada están expuestos a un riesgo incrementado de sangrado. Para dichos pacientes, la dosis recomendada de Pradaxa® es 150 mg una vez al día, administrada como 2 cápsulas de 75 mg.

Prevención de la tromboembolia venosa (TEV) luego de una cirugía de reemplazo de rodilla:

El tratamiento con Pradaxa® debe iniciarse por vía oral dentro de un lapso de 1-4 horas de completada la cirugía, con una cápsula sola (110 mg), y posteriormente debe continuarse con 2 cápsulas una vez al día durante un total de 10 días. Si la hemostasia no está asegurada, el

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inicio del tratamiento debe postergarse. Si el tratamiento no se inicia en el día de la cirugía, en ese caso deberá iniciarse con 2 cápsulas administradas una vez al día.

Prevención de la tromboembolia venosa (TEV) luego de una cirugía de reemplazo de cadera:

El tratamiento con Pradaxa® debe iniciarse por vía oral dentro de un lapso de 1-4 horas de completada la cirugía, con una cápsula sola (110 mg), y posteriormente debe continuarse con 2 cápsulas una vez al día durante un total de 28-35 días. Si la hemostasia no está asegurada, el inicio del tratamiento debe postergarse. Si el tratamiento no se inicia en el día de la cirugía, en ese caso deberá iniciarse con 2 cápsulas administradas una vez al día.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica, y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:

La dosis diaria recomendada de Pradaxa® es 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día. El tratamiento debe continuarse de por vida.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda, y prevención de la muerte relacionada:

La dosis diaria recomendada de Pradaxa® es 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día luego del tratamiento con un anticoagulante parenteral durante un mínimo de 5 días. El tratamiento debe continuarse por un lapso de hasta 6 meses.

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente, y la muerte relacionada:

La dosis diaria recomendada de Pradaxa® es 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día. El tratamiento puede continuarse de por vida dependiendo del riesgo de cada caso en particular.

Niños

Prevención de eventos de tromboembolia venosa en pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor

Pradaxa® no ha sido investigado en pacientes de <18 años. El tratamiento con Pradaxa® en niños no está recomendado.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica, y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:

Pradaxa® no ha sido investigado en pacientes de <18 años. El tratamiento con Pradaxa® en niños no está recomendado.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda, y prevención de la muerte relacionada:

Pradaxa® se encuentra en fase de investigación en pacientes de <18 años.

Aún no se ha establecido la seguridad y la eficacia de este producto en los niños. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con Pradaxa® en los niños.

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente, y la muerte relacionada:

Pradaxa® se encuentra en fase de investigación en pacientes de <18 años.

Aún no se ha establecido la seguridad y la eficacia de este producto en los niños. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con Pradaxa® en los niños.

#### Insuficiencia renal

La función renal debe evaluarse mediante el cálculo de la depuración de creatinina (CICr) antes del inicio del tratamiento con Pradaxa® a fin de excluir del tratamiento con este fármaco a los pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, CICr <30 ml/min). No hay datos que avalen el uso en pacientes con insuficiencia renal grave (CICr <30 ml/min); el tratamiento con Pradaxa® en esta población no está recomendado.

La función renal debe ser evaluada durante el tratamiento en ciertas circunstancias clínicas en las que exista sospecha de que dicha función podría reducirse o deteriorarse (como en el caso de hipovolemia, deshidratación y con coadministración de determinados medicamentos, etc.).

El dabigatrán puede eliminarse mediante diálisis; existe experiencia clínica limitada de los estudios clínicos en torno a la utilidad de este abordaje.

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa en pacientes sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

La posología de Pradaxa® debe reducirse a 150 mg una vez al día, administrada como 2 cápsulas de 75 mg en los pacientes con insuficiencia renal moderada (CICr 30-50 ml/min).

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa luego de una cirugía de reemplazo de rodilla o de cadera:

El tratamiento con Pradaxa® debe iniciarse por vía oral dentro de un lapso de 1-4 horas de completada la cirugía, con una cápsula sola de 75 mg, y posteriormente debe continuarse con 2 cápsulas de 75 mg una vez al día durante un total de 10 días (luego de una cirugía de

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reemplazo de rodilla) o 28-35 días (luego de una cirugía de reemplazo de cadera). En ambas cirugías, si la hemostasia no está asegurada, el inicio del tratamiento debe postergarse. Si el tratamiento no se inicia en el día de la cirugía, en ese caso deberá iniciarse con 2 cápsulas administradas una vez al día.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica, y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:

En los pacientes con insuficiencia renal moderada (CICr 30-50 ml/min), la función renal debe controlarse como mínimo una vez al año.

No se requiere ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda, y prevención de la muerte relacionada:

No es necesario ningún ajuste de la dosis en los pacientes con valores de función renal (CICr) superiores a 30 ml/min. Los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día.

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente, y la muerte relacionada:

En los pacientes con insuficiencia renal moderada (CICr 30-50 ml/min), la función renal debe controlarse como mínimo una vez al año.

No es necesario ningún ajuste de la dosis en los pacientes con valores de función renal (CICr) superiores a 30 ml/min. Los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día.

Pacientes de edad avanzada

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa en pacientes sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

En vista de que la insuficiencia renal es frecuente en los pacientes de edad avanzada (>75 años), en dichos pacientes la función renal debe evaluarse mediante el cálculo de la depuración de creatinina (CICr) antes del inicio del tratamiento con Pradaxa® a fin de excluir del tratamiento con este fármaco a los pacientes que tengan insuficiencia renal grave (es decir, CICr <30 ml/min). La función renal también debe ser evaluada en aquellas circunstancias clínicas en las que exista sospecha de que podría producirse un deterioro o una reducción de dicha función (como en el caso de hipovolemia, deshidratación y con coadministración de determinados medicamentos, etc.).

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se requiere ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 220 mg de Pradaxa<sup>®</sup> una vez al día, administrada como 2 cápsulas de 110 mg.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica, y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:

En vista de que la insuficiencia renal es frecuente en los pacientes de edad avanzada (>75 años), en dichos pacientes la función renal debe evaluarse mediante el cálculo de la depuración de creatinina (ClCr) antes del inicio del tratamiento con Pradaxa<sup>®</sup> a fin de excluir del tratamiento con este fármaco a los pacientes que tengan insuficiencia renal grave (es decir, ClCr <30 ml/min). En los pacientes tratados con Pradaxa<sup>®</sup>, la función renal también debe ser evaluada como mínimo una vez por año, o con una frecuencia mayor en el caso de que así lo ameriten circunstancias clínicas específicas en las que exista sospecha de que podría producirse un deterioro o una reducción de dicha función (como en el caso de hipovolemia, deshidratación y con coadministración de determinados medicamentos, etc.).

Los pacientes de 80 años o más deben ser tratados con una dosis diaria de 220 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 110 mg dos veces al día.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda, y prevención de la muerte relacionada:

En vista de que la insuficiencia renal es frecuente en los pacientes de edad avanzada (>75 años), en dichos pacientes la función renal debe evaluarse mediante el cálculo de la depuración de creatinina (ClCr) antes del inicio del tratamiento con Pradaxa<sup>®</sup> a fin de excluir del tratamiento con este fármaco a los pacientes que tengan insuficiencia renal grave (es decir, ClCr <30 ml/min). La función renal también debe ser evaluada en los pacientes tratados con Pradaxa<sup>®</sup> según sea necesario en aquellas circunstancias clínicas en las que exista sospecha de que podría producirse un deterioro o una reducción de dicha función (como en el caso de hipovolemia, deshidratación, y con coadministración de determinados medicamentos, etc.).

No se requiere ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día.

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente, y la muerte relacionada:

En vista de que la insuficiencia renal es frecuente en los pacientes de edad avanzada (>75 años), en dichos pacientes la función renal debe evaluarse mediante el cálculo de la depuración de creatinina (ClCr) antes del inicio del tratamiento con Pradaxa<sup>®</sup> a fin de excluir del tratamiento con este fármaco a los pacientes que tengan insuficiencia renal grave (es decir, ClCr <30 ml/min). En los pacientes tratados con Pradaxa<sup>®</sup>, la función renal también

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



debe ser evaluada como mínimo una vez por año, o con una frecuencia mayor en el caso de que así lo ameriten circunstancias clínicas específicas en las que exista sospecha de que podría producirse un deterioro o una reducción de dicha función (como en el caso de hipovolemia, deshidratación y con coadministración de determinados medicamentos, etc.).

No se requiere ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día.

Los estudios de farmacocinética realizados en pacientes de edad avanzada indicaron un incremento de la exposición al fármaco en los pacientes con deterioro de la función renal a consecuencia de la edad.

Ver también “Posología y administración en insuficiencia renal”.

#### Peso

No se requiere ningún ajuste de la dosis.

Uso concomitante de Pradaxa® con inhibidores potentes de glucoproteína P, como amiodarona, quinidina o verapamilo

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa en pacientes sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

La posología de Pradaxa® debe reducirse a una dosis de 150 mg administrada una vez al día como 2 cápsulas de 75 mg en los pacientes que reciban amiodarona, quinidina o verapamilo en forma concomitante con el tratamiento con Pradaxa®. Debe evitarse el inicio del tratamiento con verapamilo en los pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor y ya están siendo tratados con Pradaxa®. También debe evitarse el inicio simultáneo del tratamiento con Pradaxa® y verapamilo.

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa luego de una cirugía de reemplazo de rodilla o de cadera:

El tratamiento con Pradaxa® debe iniciarse por vía oral dentro de un lapso de 1-4 horas de completada la cirugía, con una cápsula sola de 75 mg, y posteriormente debe continuarse con 2 cápsulas de 75 mg una vez al día durante un total de 10 días (luego de una cirugía de reemplazo de rodilla) o 28-35 días (luego de una cirugía de reemplazo de cadera). En ambas cirugías, si la hemostasia no está asegurada, el inicio del tratamiento debe postergarse. Si el tratamiento no se inicia en el día de la cirugía, en ese caso deberá iniciarse con 2 cápsulas administradas una vez al día.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica, y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:

No se requiere ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda, y prevención de la muerte relacionada:

No se requiere ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día.

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente, y la muerte relacionada:

No se requiere ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día.

Pacientes con riesgo de sangrado

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica, y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:

La presencia de los factores que se indican a continuación puede incrementar el riesgo de sangrado: p.ej., edad  $\geq 75$  años, insuficiencia renal moderada (CICr 30-50 ml/min), tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la glucoproteína P, antiplaquetarios o sangrado gastrointestinal previo. En los pacientes con uno o varios de estos factores de riesgo, puede considerarse la opción de una dosis diaria reducida de 220 mg administrada como dosis de 110 mg dos veces al día, a criterio del médico.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda, y prevención de la muerte relacionada:

La presencia de los factores que se indican a continuación puede incrementar el riesgo de sangrado: p.ej., edad  $\geq 75$  años, insuficiencia renal moderada (CICr 30-50 ml/min) o sangrado gastrointestinal previo.

No se requieren ajustes de la dosis en los pacientes que tienen un solo factor de riesgo.

Existen datos clínicos limitados en relación con los pacientes con múltiples factores de riesgo.

En estos pacientes, Pradaxa® debe administrarse únicamente en los casos en que el beneficio previsto supere los riesgos de sangrado.

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente, y la muerte relacionada:

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La presencia de los factores que se indican a continuación puede incrementar el riesgo de sangrado: p.ej., edad  $\geq 75$  años, insuficiencia renal moderada (CICr 30-50 ml/min) o sangrado gastrointestinal previo.

No se requieren ajustes de la dosis en los pacientes que tienen un solo factor de riesgo.

Existen datos clínicos limitados en relación con los pacientes con múltiples factores de riesgo.

En estos pacientes, Pradaxa<sup>®</sup> debe administrarse únicamente en los casos en que el beneficio previsto supere los riesgos de sangrado.

Cambio del tratamiento con Pradaxa<sup>®</sup> a anticoagulantes parenterales

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa en pacientes sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

Debe dejarse transcurrir un lapso de 24 horas luego de la última dosis antes de cambiar del tratamiento con Pradaxa<sup>®</sup> a un anticoagulante parenteral.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica, y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:

Debe dejarse transcurrir un lapso de 12 horas luego de la última dosis antes de cambiar del tratamiento con Pradaxa<sup>®</sup> a un anticoagulante parenteral.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda, y prevención de la muerte relacionada:

Debe dejarse transcurrir un lapso de 12 horas luego de la última dosis antes de cambiar del tratamiento con Pradaxa<sup>®</sup> a un anticoagulante parenteral.

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente, y la muerte relacionada:

Debe dejarse transcurrir un lapso de 12 horas luego de la última dosis antes de cambiar del tratamiento con Pradaxa<sup>®</sup> a un anticoagulante parenteral.

Cambio del tratamiento con un anticoagulante parenteral a Pradaxa<sup>®</sup>

Pradaxa<sup>®</sup> debe administrarse 0-2 horas antes del momento que estaba designado para la administración de la dosis siguiente de la terapia alternativa o bien en el momento de la interrupción en el caso de un tratamiento continuo (p. ej., heparina no fraccionada (HNF) administrada por vía intravenosa).

Cambio del tratamiento con antagonistas de la vitamina K a Pradaxa<sup>®</sup>

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica, y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:

Debe suspenderse el antagonista de la vitamina K. La administración de Pradaxa® puede realizarse tan pronto como el valor de RIN sea  $<2,0$ .

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda, y prevención de la muerte relacionada:

Debe suspenderse el antagonista de la vitamina K. La administración de Pradaxa® puede realizarse tan pronto como el valor de RIN sea  $<2,0$ .

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente, y la muerte relacionada:

Debe suspenderse el antagonista de la vitamina K. La administración de Pradaxa® puede realizarse tan pronto como el valor de RIN sea  $<2,0$ .

Cambio del tratamiento con Pradaxa® a antagonistas de la vitamina K (AVK)

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica, y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:

El momento del inicio de los AVK debe ajustarse sobre la base del valor de CICr del paciente, según se indica a continuación:

- CICr  $\geq 50$  ml/min, iniciar el tratamiento con AVK 3 días antes de interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato.
- CICr  $\geq 30$  -  $<50$  ml/min, iniciar el tratamiento con AVK 2 días antes de interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda, y prevención de la muerte relacionada:

El momento del inicio de los AVK debe ajustarse sobre la base del valor de CICr del paciente, según se indica a continuación:

- CICr  $\geq 50$  ml/min, iniciar el tratamiento con AVK 3 días antes de interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato.
- CICr  $\geq 30$  -  $<50$  ml/min, iniciar el tratamiento con AVK 2 días antes de interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente, y la muerte relacionada:

El momento del inicio de los AVK debe ajustarse sobre la base del valor de CICr del paciente, según se indica a continuación:

- CICr  $\geq$ 50 ml/min, iniciar el tratamiento con AVK 3 días antes de interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato.
- CICr  $\geq$ 30 - <50 ml/min, iniciar el tratamiento con AVK 2 días antes de interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato.

### Cardioversión

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica, y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:

Los pacientes pueden continuar bajo tratamiento con Pradaxa® durante la cardioversión.

Ablación con catéter de la fibrilación auricular

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica, y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:

La ablación con catéter puede realizarse en pacientes bajo tratamiento con 150 mg de Pradaxa® dos veces al día. No es necesario interrumpir el tratamiento con Pradaxa®.

Intervención coronaria percutánea (ICP) con colocación de stent

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica, y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:

Los pacientes con fibrilación auricular no valvular que sean sometidos a una ICP con colocación de stent pueden ser tratados con Pradaxa® en combinación con antiplaquetarios después de haberse logrado la hemostasia.

Dosis omitidas

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa en pacientes sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Continuar con las dosis diarias restantes de Pradaxa® a la misma hora del día siguiente.

No debe administrarse una dosis doble para compensar la dosis omitida.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica, y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:

La dosis de Pradaxa® que haya sido omitida puede tomarse hasta 6 horas antes de la siguiente dosis programada. Dentro del lapso de 6 horas previo a la siguiente dosis programada, la dosis omitida no debe ser administrada.

No debe administrarse una dosis doble para compensar la dosis omitida.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda, y prevención de la muerte relacionada:

La dosis de Pradaxa® que haya sido omitida puede tomarse hasta 6 horas antes de la siguiente dosis programada. Dentro del lapso de 6 horas previo a la siguiente dosis programada, la dosis omitida no debe ser administrada.

No debe administrarse una dosis doble para compensar la dosis omitida.

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente, y la muerte relacionada:

La dosis de Pradaxa® que haya sido omitida puede tomarse hasta 6 horas antes de la siguiente dosis programada. Dentro del lapso de 6 horas previo a la siguiente dosis programada, la dosis omitida no debe ser administrada.

No debe administrarse una dosis doble para compensar la dosis omitida.

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida al Dabigatrán o a alguno de los excipientes del producto.
  - Pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 mL/min).
  - Manifestaciones hemorrágicas, pacientes con diátesis hemorrágica o pacientes con alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia.
  - Lesiones en órganos con riesgo de sangrado clínicamente significativo, incluyendo accidente cerebrovascular hemorrágico dentro de los últimos 6 meses.
  - Tratamiento sistémico concomitante con ketoconazol (ver "Interacciones").
- Pacientes con prótesis de válvulas cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias Y Precauciones Especiales

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Riesgo de hemorragia

Tal como sucede con todos los anticoagulantes, Pradaxa® debe utilizarse con precaución en los cuadros en que exista un riesgo aumentado de sangrado. El sangrado puede producirse en cualquier lugar anatómico durante el tratamiento con Pradaxa®. Ante un descenso inexplicable de los valores de hemoglobina y/o hematocrito o de la presión arterial, deberá examinarse al paciente para localizar el origen del posible sangrado.

Para situaciones en las que hay un sangrado no controlado o potencialmente fatal, cuando se requiere una rápida reversión de los efectos anticoagulantes de dabigatrán, está disponible el agente reversor específico (PRAXBIND®, idarucizumab).

El tratamiento con Pradaxa® no requiere de un control de la actividad anticoagulante. La prueba de RIN no es confiable en los pacientes tratados con Pradaxa® y se han informado falsos positivos de elevaciones en los valores de RIN. Por lo tanto, no deben realizarse pruebas de RIN.

Existen disponibles diversas pruebas para evaluar la actividad anticoagulante, tales como la prueba del tiempo de trombina (TT), la prueba del tiempo de coagulación por ecarina (ecarin clotting time, ECT) y la prueba del tiempo parcial de tromboplastina activada (activated partial thromboplastin time, aPTT), que pueden utilizarse para detectar una actividad excesiva de dabigatrán.

La actividad anticoagulante relacionada con el dabigatrán puede evaluarse mediante la prueba de ECT o la prueba de TT. En el caso de que no estuviera disponible el método de ECT o de TT, la prueba de aPTT brindará una aproximación de la actividad anticoagulante de Pradaxa®.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica, y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:

En los pacientes con fibrilación auricular del estudio RE-LY tratados con 150 mg dos veces al día, un valor de aPTT de más de 2,0-3,0 veces el rango normal en el nivel valle estuvo asociado con un riesgo incrementado de sangrado.

Los estudios farmacocinéticos revelaron un aumento de la exposición al fármaco en los pacientes con función renal disminuida, incluidos aquellos con deterioro de la función renal relacionado con la edad. Pradaxa® está contraindicado en los casos de insuficiencia renal grave (CICr <30 ml/min).

Debe interrumpirse el uso de Pradaxa® en los pacientes que desarrollen falla renal aguda. Ciertos factores, tales como un deterioro de la función renal (CICr 30-50 ml/min), edad ≥75 años o coadministración con inhibidores potentes de la glucoproteína P (P-gp) están asociados con niveles plasmáticos incrementados de dabigatrán. La presencia de uno o varios de estos factores puede incrementar el riesgo de sangrado.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso concomitante de Pradaxa® junto con los siguientes tratamientos no ha sido estudiado y puede aumentar el riesgo de sangrado: heparinas no fraccionadas (excepto en las dosis necesarias para mantener permeable un catéter arterial o venoso central, o durante la ablación con catéter de la fibrilación auricular) y derivados de la heparina, heparinas de bajo peso molecular (HBPM), fondaparinux, desirudina, trombolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, ticlopidina, dextrano, sulfpirazona, rivaroxaban, prasugrel, antagonistas de la vitamina K e inhibidores de la P-gp tales como, entre otros, itraconazol, tacrolimús, ciclosporina, ritonavir, tipranavir, nelfinavir y saquinavir.

Se ha demostrado que el uso concomitante de Pradaxa® con la combinación a dosis fija de los inhibidores de la P-gp glecaprevir/pibrentasvir incrementa la exposición a dabigatrán y puede aumentar el riesgo de sangrado

El uso concomitante de dronedarona incrementa la exposición a dabigatrán y, por ende, no está recomendado.

El uso concomitante de ticagrelor aumenta la exposición a dabigatrán y puede involucrar una interacción farmacodinámica, lo cual podría dar lugar a un riesgo incrementado de sangrado.

El riesgo de sangrado puede estar incrementado en los pacientes tratados en forma concomitante con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-norepinefrina (ISRSN).

#### Uso de fibrinolíticos para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo

Puede considerarse el uso de fibrinolíticos para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo si el paciente presenta un tiempo de trombina (TT) o un tiempo de coagulación por ecarina (ECT), o un tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT) que no supere el límite normal superior (LNS) según los valores de referencia del laboratorio local.

En situaciones en las que existe un riesgo incrementado de hemorragia (p. ej., un traumatismo importante o una biopsia reciente, o endocarditis bacteriana) generalmente se requiere una observación estrecha del paciente (en pos de signos de sangrado o anemia).

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa en pacientes sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

Se ha comprobado que los AINE administrados para la analgesia perioperatoria a corto plazo no están asociados con un aumento del riesgo de sangrado cuando se administran en forma conjunta con Pradaxa®. Existe evidencia clínica limitada en torno al uso de AINE comunes con vidas medias de menos de 12 horas durante el tratamiento con Pradaxa®, la cual no brinda ningún indicio de un riesgo adicional de sangrado.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica, y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:

La administración conjunta de antiplaquetarios (incluidos el AAS y el clopidogrel) y tratamientos con AINE aumenta el riesgo de sangrado. Específicamente, el riesgo de sangrado importante, incluido el sangrado gastrointestinal, se incrementa con la toma concomitante de antiplaquetarios o inhibidores potentes de la P-gp en los pacientes de  $\geq 75$  años.

Ante una sospecha clínica de sangrado, se sugiere la implementación de las medidas apropiadas, como una prueba de detección de sangre oculta en heces, o una medición de los valores de hemoglobina para detectar un posible descenso de la hemoglobina.

Interacción con inductores de la P-gp

El uso concomitante de Pradaxa<sup>®</sup> con un inductor potente de la P-gp como es la rifampicina reduce las concentraciones plasmáticas de dabigatrán. También es dable esperar que otros inductores de la P-gp, tales como la hierba de San Juan o la carbamazepina, reduzcan las concentraciones de dabigatrán en plasma y, por lo tanto, deben coadministrarse con precaución.

Pacientes con síndrome antifosfolipídico

Los pacientes con síndrome antifosfolipídico (especialmente aquellos con triple positividad de anticuerpos antifosfolipídicos) tienen un riesgo incrementado de eventos tromboembólicos.

Si bien la eficacia de Pradaxa está establecida para el tratamiento y la prevención del tromboembolismo venoso, no ha sido estudiada específicamente en la subpoblación de pacientes con síndrome antifosfolipídico.

Por consiguiente, se recomienda considerar cuidadosamente todas las opciones de tratamiento (incluido el tratamiento estándar tal como antagonistas de la vitamina K) antes del uso de Pradaxa en pacientes con síndrome antifosfolipídico.

Cirugías e intervenciones

Los pacientes bajo tratamiento con Pradaxa<sup>®</sup> que sean sometidos a una cirugía o a procedimientos invasivos tienen un riesgo incrementado de sangrado. Por lo tanto, las intervenciones quirúrgicas pueden requerir de una suspensión temporal de Pradaxa<sup>®</sup>.

Los pacientes pueden continuar bajo tratamiento con Pradaxa<sup>®</sup> durante la cardioversión. No es necesario interrumpir el tratamiento con Pradaxa<sup>®</sup> (150 mg dos veces al día) en los pacientes sometidos a ablación con catéter de la fibrilación auricular.

Para el caso de cirugías de emergencia o procedimientos de urgencia en los que se requiere una rápida reversión del efecto anticoagulante, existe un agente reversor específico (PRAXBIND<sup>®</sup>, idarucizumab) capaz de revertir la acción de Pradaxa<sup>®</sup>.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La reversión de la terapia con dabigatrán expone al paciente al riesgo de trombosis de su enfermedad de base.

El tratamiento con Pradaxa® puede reiniciarse 24 horas después de la administración de PRAXBIND® (idarucizumab), en tanto el paciente esté clínicamente estable y se haya logrado una hemostasia adecuada.

Fase preoperatoria

Antes de la realización de procedimientos invasivos o quirúrgicos, la administración de Pradaxa® puede interrumpirse temporalmente, en vista del mayor riesgo de sangrado que existe en dichos casos.

Cirugía de emergencia o procedimiento de urgencia:

Existe disponible el agente reversor específico (PRAXBIND®, idarucizumab) de Pradaxa® para la rápida reversión del efecto anticoagulante.

Intervención/cirugía aguda:

La administración de Pradaxa® debe interrumpirse temporalmente. Una intervención/cirugía por un cuadro agudo debe demorarse, de ser posible, hasta que hayan transcurrido al menos 12 horas desde la última dosis. Si la cirugía no puede postergarse, puede haber un riesgo incrementado de sangrado.

Intervención/cirugía programada:

De ser posible, Pradaxa® debe interrumpirse al menos 24 horas antes de los procedimientos invasivos o quirúrgicos. En los pacientes con un riesgo incrementado de sangrado o en los casos de cirugía mayor en los que puede ser necesaria una hemostasia completa, debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento con Pradaxa® 2-4 días antes de la cirugía. La depuración de dabigatrán en los pacientes con insuficiencia renal puede ser más lenta. Esto debe ser tomado en consideración antes de realizar cualquier procedimiento (ver la Tabla 1).

En la Tabla 1 se resumen las reglas para la suspensión de dabigatrán previo a la realización de procedimientos quirúrgicos o invasivos.

Tabla 1 Resumen de las reglas para la suspensión de dabigatrán previo a la realización de procedimientos quirúrgicos o invasivos.

Función renal (ClCr en ml/min)	Vida media estimada (horas)	Interrumpir la toma de dabigatrán antes de la cirugía programada	
		Riesgo elevado de	Riesgo estándar

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		sangrado o cirugía mayor	
≥80	~ 13*	2 días antes	24 horas antes
≥50 - <80	~ 15*	2-3 días antes	1-2 días antes
≥30 - <50	~ 18*	4 días antes	2-3 días antes (>48 horas)

Pradaxa® está contraindicado en los pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr <30 ml/min) pero, si se diera el caso, la administración de Pradaxa® debe interrumpirse al menos 5 días antes de la cirugía mayor.

Anestesia raquídea/anestesia epidural/punción lumbar

Procedimientos como la anestesia raquídea pueden requerir de una función hemostática completa.

El riesgo de un hematoma espinal o epidural puede resultar incrementado en los casos de punción traumática o repetitiva y también por el uso prolongado de catéteres epidurales. Tras la remoción de un catéter, debe dejarse transcurrir un intervalo de por lo menos 1 hora antes de la administración de la primera dosis de Pradaxa®. Estos pacientes requieren de una observación frecuente en pos de signos y síntomas neurológicos de hematomas espinales o epidurales.

Período posprocedimiento

El tratamiento con Pradaxa® puede reanudarse / iniciarse una vez lograda una hemostasia completa.

Uso En Poblaciones Específicas

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos con exposición a este fármaco. Se desconoce cuál es el riesgo potencial para los seres humanos.

Las mujeres con capacidad para procrear deben evitar el embarazo durante el tratamiento con Pradaxa®; asimismo, las mujeres embarazadas no deben ser tratadas con Pradaxa® a menos que el beneficio esperado sea mayor que el riesgo.

Lactancia

No se dispone de datos clínicos. Como medida de precaución, debe suspenderse la lactancia.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Fertilidad

No existen datos clínicos disponibles. Los estudios preclínicos de reproducción en animales no indicaron ningún efecto adverso sobre la fertilidad ni sobre el desarrollo posnatal del neonato.

### Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias

No se han realizado estudios en torno a los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias.

### Nuevas reacciones adversas:

La seguridad de Pradaxa® se evaluó en un total de 38 141 pacientes en 11 estudios clínicos; de ellos, se investigaron 23 393 pacientes tratados con Pradaxa®.

### Prevención de eventos de tromboembolia venosa en pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

En los estudios de prevención primaria de la TEV luego de una cirugía ortopédica mayor, un total de 10 795 pacientes fueron tratados con al menos una dosis de dabigatrán etexilato (150 mg una vez al día, 220 mg una vez al día, enoxaparina) en 6 estudios controlados. De dichos 10 795 pacientes, 6684 fueron tratados con una dosis de 150 o 220 mg de dabigatrán etexilato administrada una vez al día.

### Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica, y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:

En el estudio RE-LY, en el cual se investigó la prevención del accidente cerebrovascular y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular, un total de 12 042 pacientes fueron tratados con dabigatrán etexilato. De dichos pacientes, 6059 fueron tratados con 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día, mientras que 5983 recibieron dosis de 110 mg dos veces al día.

### Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda, y prevención de la muerte relacionada:

En los estudios de tratamiento de la TVP/EP aguda (RE-COVER, RE-COVER II) un total de 2553 pacientes fueron incluidos en el análisis de seguridad de dabigatrán etexilato. Todos los pacientes fueron tratados con dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día.

### Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente, y la muerte relacionada:

En los estudios de prevención de la TVP/EP recurrente (RE-MEDY, RE-SONATE) un total de 2114 pacientes fueron tratados con dabigatrán etexilato; 552 de dichos 2114 pacientes eran pacientes que habían pasado del estudio RE-COVER (tratamiento de la TVP/EP aguda) al

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estudio RE-MEDY y están contabilizados en los totales de pacientes de los dos tipos de eventos de TVP/EP, agudos y recurrentes. Todos los pacientes fueron tratados con dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día.

En total, aproximadamente el 9 % de los pacientes tratados por una cirugía programada de cadera o de rodilla (tratamiento a corto plazo de hasta 42 días), el 22 % de los pacientes con fibrilación auricular tratados para la prevención del accidente cerebrovascular y de la embolia sistémica (tratamiento prolongado de hasta 3 años), el 14 % de los pacientes que recibieron este fármaco para el tratamiento de una TVP/EP aguda (tratamiento prolongado de hasta 6 meses) y el 15 % de los pacientes que recibieron este fármaco para la prevención de una TVP/EP recurrente (tratamiento prolongado de hasta 36 meses) tuvieron reacciones adversas.

### Sangrado

El sangrado es la reacción adversa más relevante de Pradaxa®; se produjeron sangrados de diverso tipo o severidad, según la indicación, en aproximadamente el 14 % de los pacientes que recibieron tratamiento a corto plazo con este fármaco por una cirugía programada de reemplazo de cadera o de rodilla, en el tratamiento prolongado en el 16,6 % anual de los pacientes con fibrilación auricular tratados para la prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica y en el 14,4 % de los pacientes con TVP/EP aguda. En el estudio RE-MEDY, de TVP/EP recurrente, el 19,4 % de los pacientes tuvieron algún sangrado, mientras que en el estudio RE-SONATE el porcentaje de pacientes con algún sangrado fue del 10,5 %.

Si bien es un evento raro en términos de frecuencia en los estudios clínicos, existe la posibilidad de que se produzca sangrado importante o grave, los cuales, independientemente de su localización, pueden tener desenlaces incapacitantes, potencialmente fatales o incluso fatales.

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa en pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor.

Las tasas de sangrado total fueron similares entre los grupos de tratamiento, sin diferencias significativas entre ellas.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica, y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:

Los sangrados importantes cumplían uno o varios de los siguientes criterios:

- Sangrado asociado con un descenso en los valores de hemoglobina de al menos 20 gramos por litro o bien un sangrado que requiere una transfusión de al menos 2 unidades de sangre o de concentrado de células sanguíneas.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Sangrado sintomático en un órgano o un área críticos: sangrado intraocular, sangrado intracraneano, sangrado intraespinal o sangrado intramuscular con síndrome compartimental, sangrado retroperitoneal, sangrado intraarticular o sangrado pericárdico.

Los sangrados importantes fueron clasificados como potencialmente fatales si cumplían uno o varios de los siguientes criterios:

- Sangrado fatal; sangrado intracraneano sintomático, descenso en los valores de hemoglobina de al menos 50 gramos por litro; transfusión de al menos 4 unidades de sangre o concentrado de células sanguíneas; sangrado asociado con hipotensión que requiere del uso de agentes inotrópicos intravenosos; sangrado que requiere intervención quirúrgica.

Los sujetos aleatorizados al tratamiento con dabigatrán etexilato en una posología de 110 mg dos veces al día o 150 mg dos veces al día tuvieron un riesgo significativamente menor de eventos potencialmente fatales de sangrado, accidentes cerebrovasculares hemorrágicos y sangrados intracraneanos en comparación con la warfarina [ $p < 0,05$ ]. Ambas concentraciones de dabigatrán etexilato tuvieron también una tasa de sangrado total significativamente menor desde el punto de vista estadístico. Los sujetos asignados aleatoriamente a dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día tuvieron un riesgo significativamente menor de sangrados importantes en comparación con aquellos tratados con warfarina (cociente de riesgo de 0,81,  $p = 0,0027$ ).

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda, y prevención de la muerte relacionada:

La definición del evento hemorrágico mayor (major bleeding event, MBE) se generó de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH). Un evento de sangrado se calificaba como un MBE si cumplía al menos uno de los siguientes criterios:

- Sangrado fatal.
- Sangrado sintomático en una zona o un órgano críticos, tal como sangrado intracraneano, sangrado intraespinal, sangrado intraocular, sangrado retroperitoneal, sangrado intraarticular o sangrado pericárdico, o sangrado intramuscular con síndrome compartimental. Para que un sangrado en una zona o un órgano críticos se clasificara como un MBE, debía estar asociado con una presentación clínica sintomática.
- Sangrado que provoca un descenso en los niveles de hemoglobina de 20 g/L (1,24 mmol/L) o más, o que conduce a una transfusión de 2 o más unidades de sangre total o de glóbulos rojos.

En un análisis de datos combinados de los dos estudios pivote (RE-COVER y RE-COVER II) en el tratamiento de la TVP/EP aguda, los sujetos aleatorizados a dabigatrán etexilato

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tuvieron tasas más bajas de los siguientes eventos de sangrado, las cuales fueron estadísticamente significativas:

- Eventos hemorrágicos mayores (cociente de riesgo 0,60 (0,36; 0,99)).
- Eventos hemorrágicos mayores o eventos de sangrado clínicamente relevantes (clinically relevant bleeding events, CRBE) (cociente de riesgo 0,56 (0,45; 0,71)).
- Cualquier evento de sangrado (cociente de riesgo 0,67 (0,59; 0,77)).

Todas estas tasas fueron superiores en comparación con la warfarina.

Los eventos de sangrado de ambos tratamientos se contabilizan a partir de la primera toma de dabigatrán etexilato o warfarina tras la interrupción de la terapia parenteral (período de tratamiento oral solamente). Esto incluye todos los eventos de sangrado que se produjeron durante el tratamiento con dabigatrán. Todos los eventos de sangrado que se produjeron durante el tratamiento con warfarina están incluidos, excepto los que se produjeron durante el lapso de superposición entre la warfarina y la terapia parenteral.

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada:

La definición de los MBE se generó de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia. En el estudio RE-MEDY, un evento de sangrado se calificaba como un MBE si cumplía al menos uno de los siguientes criterios:

- Sangrado fatal.
- Sangrado sintomático en una zona o un órgano críticos, tal como sangrado intracraneano, sangrado intraespinal, sangrado intraocular, sangrado retroperitoneal, sangrado intraarticular o sangrado pericárdico, o sangrado intramuscular con síndrome compartimental. Para que un sangrado en una zona o un órgano críticos se clasificara como un MBE, debía estar asociado con una presentación clínica sintomática.
- Sangrado que provoca un descenso en los niveles de hemoglobina de 20 g/L (1,24 mmol/L) o más, o que conduce a una transfusión de 2 o más unidades de sangre total o de glóbulos rojos.

En el estudio RE-MEDY, los pacientes aleatorizados a dabigatrán etexilato tuvieron un número significativamente menor de eventos de sangrado en comparación con la warfarina en lo que respecta a las siguientes categorías: eventos hemorrágicos mayores o eventos de sangrado clínicamente relevantes (cociente de riesgo 0,55 (0,41; 0,72),  $p < 0,0001$ ) y cualquier evento de sangrado (cociente de riesgo 0,71 (0,61; 0,83),  $p < 0,0001$ ).

En el estudio RE-SONATE, un evento de sangrado se calificaba como un MBE si cumplía al menos uno de los siguientes criterios:

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Sangrado fatal.
- Asociado con un descenso en el nivel de hemoglobina de 2 g/dl o más.
- Condujo a transfusión de  $\geq 2$  unidades de concentrado de células sanguíneas o sangre total.
- Se produce en una zona crítica: sangrado intracraneano, sangrado intraespinal, sangrado intraocular, sangrado pericárdico, sangrado intraarticular, sangrado intramuscular con síndrome compartimental, sangrado retroperitoneal.

En el estudio RE-SONATE, las tasas de MBE fueron bajas (2 pacientes con MBE (0,3 %) para dabigatrán etexilato versus 0 pacientes con MBE (0 %) para placebo. Las tasas de eventos hemorrágicos mayores o eventos de sangrado clínicamente relevantes fueron más altas con dabigatrán etexilato que con el placebo (5,3 % versus 2,0 %).

#### Resumen tabulado de reacciones adversas

Las reacciones adversas de todos los estudios comparativos informadas en cualquier grupo de tratamiento, por población, se presentan en los listados que se brindan a continuación, clasificadas por sistema y órgano (SOC) y términos preferentes del MedDRA. En la Tabla 2 se presentan las reacciones adversas identificadas que son aplicables a todas estas cuatro indicaciones. En la Tabla 3 se presentan las reacciones adversas identificadas específicas de cada indicación.

Las reacciones adversas generalmente están asociadas con la forma de acción farmacológica del dabigatrán etexilato y representan eventos asociados con el sangrado que pueden producirse en diferentes zonas anatómicas u órganos.

Prevención de eventos de tromboembolia venosa en pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

En los pacientes tratados para la prevención de la TEV tras una cirugía de reemplazo de cadera o de rodilla, las incidencias observadas de reacciones adversas de dabigatrán etexilato se ubicaron dentro del mismo rango que aquel de la enoxaparina.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica, y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:

Las incidencias de reacciones adversas de dabigatrán etexilato observadas en los pacientes con fibrilación auricular tratados para la prevención del accidente cerebrovascular se ubicaron en el rango de la warfarina, a excepción de los trastornos gastrointestinales, los cuales se produjeron con una mayor incidencia en las ramas de tratamiento con dabigatrán etexilato.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda, y prevención de la muerte relacionada:

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La frecuencia general de reacciones adversas en los pacientes que recibieron Pradaxa® para el tratamiento de una TVP/EP aguda fue más baja para Pradaxa® en comparación con la warfarina (14,2 % versus 18,9 %).

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente, y la muerte relacionada:

La frecuencia general de reacciones adversas en los pacientes tratados para la prevención de la TVP/EP recurrente fue más baja para Pradaxa® en comparación con la warfarina (14,6 % versus 19,6 %), en tanto que en comparación con el placebo la frecuencia fue más alta (14,6 % versus 6,5 %).

Tabla 2 Reacciones adversas

Reacciones adversas identificadas a partir de estudios y datos posteriores a la comercialización en:

- *Programa de prevención primaria de la TEV luego de una cirugía ortopédica mayor.*
- *Prevención del accidente cerebrovascular tromboembólico y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular.*
- *Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada.*
- *Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada.*

Trastornos de la sangre y el sistema linfático

Anemia, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

Hipersensibilidad al fármaco, lo que incluye prurito, exantema y urticaria, broncoespasmo\*, angioedema\* [49] y reacción anafiláctica\* [49]

Trastornos del sistema nervioso

Hemorragia intracraneana

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos vasculares

Hematoma, hemorragia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Epistaxis, hemoptisis

Trastornos gastrointestinales

Hemorragia gastrointestinal, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas, úlcera gastrointestinal, incluida úlcera esofágica, gastroesofagitis, enfermedad de reflujo gastroesofágico, vómitos, disfagia

Trastornos hepatobiliares

Función hepática anormal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Hemorragia cutánea, alopecia\* [50]

Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo

Hemartrosis

Trastornos renales y urinarios

Hemorragia urogenital

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos generales y afecciones del sitio de administración

Hemorragia en el lugar de la inyección, hemorragia en el lugar del catéter

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento

Hemorragia traumática [49], hemorragia en el lugar de la incisión

\* incluidos los datos posteriores a la comercialización

Tabla 3. Reacciones adversas específicas adicionales identificadas, clasificadas por indicación

*Prevención de los eventos de tromboembolia venosa en pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor:*

Trastornos vasculares

Hemorragia de herida

Trastornos generales y afecciones del sitio de administración

Secreción sanguinolenta

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento

Hematoma posprocedimiento, hemorragia posprocedimiento, anemia posoperatoria, secreción posprocedimiento, secreción de la herida

Procedimientos médicos y quirúrgicos

Drenaje de herida, drenaje posprocedimiento

*Prevención del accidente cerebrovascular, la embolia sistémica, y reducción de la mortalidad*

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



*vascular en pacientes con fibrilación auricular:*

Ninguno.

*Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda, y prevención de la muerte relacionada:*

Ninguno.

*Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada:*

Ninguno.

Nuevas interacciones:

El uso concomitante de Pradaxa® con tratamientos que actúan sobre la hemostasia o la coagulación, incluidos los antagonistas de la vitamina K, puede incrementar significativamente el riesgo de sangrado.

El dabigatrán etexilato y el dabigatrán no son metabolizados por el sistema del citocromo P450 y no ejercen ningún efecto in vitro sobre las enzimas del citocromo P450 en los seres humanos. Por lo tanto, no es dable esperar que se produzcan interacciones medicamentosas relacionadas con dicho sistema con la administración de dabigatrán etexilato o dabigatrán.

Interacciones con la glucoproteína P

Inhibidores de la glucoproteína P

El dabigatrán etexilato es un sustrato del transportador de eflujo P-gp. Se prevé que la administración concomitante de inhibidores de la P-gp (tales como amiodarona, verapamilo, quinidina, ketoconazol sistémico, dronedarona, ticagrelor, claritromicina y la combinación a dosis fija de glecaprevir/pibrentasvir) conducirá a concentraciones plasmáticas incrementadas de dabigatrán.

La administración concomitante de un tratamiento sistémico con ketoconazol está contraindicada.

Prevención de eventos de tromboembolia venosa en pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

Para el caso del uso concomitante de inhibidores de la P-gp y la administración de Pradaxa® en esta indicación.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica, y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:

Para el caso de los inhibidores de la P-gp antes mencionados, no se requiere ningún ajuste de dosis para Pradaxa® en esta indicación.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda, y prevención de la muerte relacionada:

En el caso de los inhibidores de la P-gp antes mencionados, no se requiere ningún ajuste de dosis para Pradaxa® en esta indicación.

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente, y la muerte relacionada:

En el caso de los inhibidores de la P-gp antes mencionados, no se requiere ningún ajuste de dosis para Pradaxa® en esta indicación.

#### Amiodarona

La exposición a dabigatrán en los sujetos sanos se incrementó por un factor de 1,6 (+60 %) en presencia de amiodarona.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica, y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:

En los pacientes del estudio RE-LY, las concentraciones se incrementaron un máximo de 14 % y no se observó ningún riesgo incrementado de sangrado.

#### Verapamilo

Cuando Pradaxa® (150 mg) se coadministró con verapamilo oral, los valores de  $C_{max}$  y AUC de dabigatrán se vieron incrementados, pero la magnitud de este cambio difiere según el momento de la administración y la formulación del verapamilo.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica, y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:

En los pacientes del estudio RE-LY, las concentraciones se incrementaron un máximo de 21 % y no se observó ningún riesgo incrementado de sangrado.

#### Quinidina

La exposición al dabigatrán en los sujetos sanos se incrementó por un factor de 1,5 (+53 %) en presencia de quinidina.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Claritromicina

La exposición al dabigatrán en los sujetos sanos se incrementó a razón de aproximadamente un 19 % en presencia de claritromicina sin ninguna inquietud en términos de seguridad a nivel clínico.

#### Ketoconazol

La exposición a dabigatrán se incrementó por un factor de 2,5 (+150 %) tras la administración de dosis únicas y múltiples de ketoconazol por vía sistémica.

#### Dronedarona

La exposición a dabigatrán se incrementó por un factor de 2,1 (+114 %) tras la administración de una dosis única de dronedarona y por un factor de 2,4 (+136 %) luego de la administración de dosis múltiples de dicho fármaco.

#### Ticagrelor

La exposición a dabigatrán en los sujetos sanos se incrementó por un factor de 1,46 (+46 %) en presencia de ticagrelor en estado de equilibrio dinámico o por un factor de 1,73 (+73 %) cuando se administró una dosis de carga de ticagrelor en forma simultánea con una dosis única de 75 mg de dabigatrán etexilato.

La exposición en estado de equilibrio dinámico a dabigatrán en los sujetos sanos se incrementó por un factor de 1,26 (+26 %) en presencia de ticagrelor en estado de equilibrio dinámico o por un factor de 1,49 (+49 %) cuando se administró una dosis de carga de ticagrelor en forma simultánea con 110 mg de dabigatrán etexilato. El aumento de la exposición fue menos pronunciado cuando se administró la dosis de carga de ticagrelor de 180 mg dos horas después de la toma de dabigatrán (+27 %).

#### Sustrato de la glucoproteína P

Digoxina: En un estudio realizado con 24 sujetos sanos, cuando Pradaxa® se coadministró con digoxina, no se observó ningún cambio en relación con la digoxina y tampoco ningún cambio clínico relevante en la exposición al dabigatrán.

#### Inductores de la glucoproteína P

Luego de 7 días de tratamiento con 600 mg de rifampicina administrada una vez al día, los valores de  $AUC_{0-\infty}$  y  $C_{max}$  de dabigatrán total se redujeron en un 67 % y un 66 %, respectivamente, en comparación con el tratamiento de referencia.

El uso concomitante con inductores de la P-gp (p. ej., rifampicina) reduce la exposición a dabigatrán y, por ende, debe evitarse.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



considera que el estudio presentado no permite modificar la ampliación de la indicación solicitada, puesto que el estudio allegado comparado con Warfarina no permite concluir sobre el beneficio directo de los medicamentos en dicha indicación.

La Sala considera que los efectos propuestos en la ampliación de indicación no corresponden a un efecto vascular directo sino a una consecuencia de la acción anticoagulante de los medicamentos utilizados en el estudio.

### 3.4.1.5 ENDOMETRIN 100MG TABLETAS VAGINALES

Expediente : 20122364  
Radicado : 20191110667  
Fecha : 12/06/2019  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada tableta vaginal contiene 100mg de Progesterona Micronizada

Forma farmacéutica: Tabletas vaginales

Indicaciones:

Todas las insuficiencias de progesterona en particular síndrome premenstrual, irregularidades menstruales por problemas de ovulación, mastopatias benignas, mastodinias, esterilidad de causa hormonal por alteraciones en la ovulación, premenopausia y menopausia. Amenaza de aborto habitual.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la formulación. Hemorragia genital sin diagnóstico, porfiria, otesclerosis, enfermedad hepática severa, cuadros depresivos, herpes gestacional. Aborto incompleto, feto muerto retenido, tromboflebitis, hemorragia cerebral.

Precauciones y advertencias:

La progesterona es la hormona que aumenta durante el período del embarazo por lo que su administración durante el mismo no induce efectos adversos.

La progesterona se elimina por leche materna, por lo tanto no es aconsejable su administración en mujeres en el período de lactancia.

En caso de somnolencia se recomienda ingerir las cápsulas por la noche, al acostarse.

El tratamiento según la dosis y condiciones preconizadas de empleo no es contraceptivo.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La utilización de progesterona en casos de amenaza de aborto o prevención de abortos repetitivos debe estar reservada para los casos en que la secreción del cuerpo lúteo es insuficiente. Más de la mitad de los abortos espontáneos precoces son debidos a trastornos genéticos. Otros procesos infecciosos o mecánicos pueden también ser la causa del aborto.

En estos casos, la administración de progesterona sólo tendría como efecto el retrasar la expulsión del embrión muerto o retrasar la interrupción de un embarazo no evolutivo.

La utilización de progesterona en el curso del embarazo debe reservarse al primer trimestre y debe usarse únicamente por vía vaginal. Existen riesgos de efectos indeseables sobre el hígado durante el 2º y 3º trimestre del embarazo.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión SPC from JP\_September 2014\_Edition 1 allegado mediante radicado No. 20191110667
- Información para prescribir Versión SPC from JP\_September 2014\_Edition 1 allegado mediante radicado No. 20191110667

Nuevas indicaciones:

Soporte de fase lútea en programas de Técnicas de Reproducción Asistida.

Nueva dosificación:

Se administran por vía vaginal 100 mg de progesterona por vez, dos o tres veces al día, a partir de la recuperación de ovocitos (o en el momento en que se confirmó un grosor endometrial suficiente para la transferencia de embriones congelados en el ciclo suplementado con hormonas) y se continua hasta 10 semanas de duración total (o hasta 12 semanas de gestación).

Nuevas contraindicaciones:

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1. Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de este medicamento.
2. Pacientes con sangrado vaginal no diagnosticado [Este medicamento puede ocultar la causa subyacente del síntoma.]
3. Pacientes con aborto fallido o embarazo ectópico [Este medicamento está destinado a mantener el embarazo y, por lo tanto, puede intervenir la expulsión de un feto muerto.]
4. Pacientes con disfunción hepática grave [La afección puede mejorar la acción de este medicamento.]
5. Pacientes con antecedentes de cáncer de mama o del tracto genital, o pacientes con sospecha de la misma [Este medicamento puede exacerbar los síntomas.]
6. Pacientes con tromboembolismo arterial o venoso activo o tromboflebitis grave, o antecedentes de estos eventos [Este medicamento puede inducir trombosis].
7. Pacientes con porfiria [Este medicamento puede exacerbar los síntomas.]

#### Nuevas precauciones y advertencias

1. Administración cuidadosa (Este medicamento debe administrarse con cuidado en los siguientes pacientes).
  - (1) Pacientes con disfunción hepática leve a moderada [Estas afecciones pueden mejorar la acción de este medicamento].
  - (2) Pacientes con epilepsia, depresión o antecedentes de la misma [La acción similar a los corticosteroides puede afectar las condiciones de la enfermedad.]
  - (3) Pacientes con migraña, asma o antecedentes de esta enfermedad [Este medicamento puede afectar las condiciones de la enfermedad].
  - (4) Pacientes con disfunción cardíaca o insuficiencia renal [Este medicamento puede causar retención de líquidos y afectar las condiciones de la enfermedad].
  - (5) Pacientes con diabetes mellitus [Este medicamento puede exacerbar la diabetes mellitus.]
  - (6) Pacientes de 35 años de edad o más, y fumadores, especialmente aquellos con factores de riesgo de aterosclerosis [El riesgo de lesiones vasculares de la retina puede aumentar.]

#### 2. Precauciones importantes

- (1) Los pacientes con depresión o un historial de la misma deben ser observados de cerca. Se debe tener cuidado, como la interrupción, si los síntomas empeoran.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(2) La interrupción de este medicamento puede causar un aumento de la ansiedad, mal humor y una mayor sensibilidad a las convulsiones. Por lo tanto, los pacientes deben recibir una explicación completa para ser advertidos.

(3) Este medicamento puede causar somnolencia y/o mareos. Por lo tanto, los pacientes deben recibir una explicación completa para ser advertidos contra la conducción de un automóvil u operar maquinaria que implique riesgos peligrosos.

### 3. Interacciones con medicamentos

Precauciones para la administración conjunta (se debe tener cuidado en caso de administración conjunta con los siguientes medicamentos)

Medicamentos	Señales, Síntomas, y Tratamientos	Mecanismo y Factores de riesgo
Otros medicamentos vaginales (productos antihongos, etc.)	Los efectos de la progesterona pueden ser aumentados o debilitados.	La liberación de progesterona y la absorción de la tableta vaginal pueden verse alterados.

#### Nuevas reacciones adversas:

Durante los estudios clínicos de este medicamento realizado en Japón, 9 de 108 pacientes informaron 12 eventos de reacciones adversas al medicamento, incluidos valores de laboratorio anormales (incidencia: 8.3%). Las reacciones adversas a los medicamentos más comunes fueron dolor de cabeza, somnolencia y hemorragia genital, cada una reportada en 2 pacientes cada una (1.9%).

#### (1) Reacciones adversas clínicamente significativas.

Trombosis [incidencia desconocida]: Infarto de miocardio, trastorno cerebrovascular, tromboembolismo arterial o venoso (tromboembolismo venoso o embolia pulmonar), tromboflebitis y trombosis retiniana se han notificado en pacientes que reciben progesterona. Observe a los pacientes lo suficiente y, en caso de que se presenten síntomas o síntomas iniciales, suspenda este medicamento y tome las medidas adecuadas.

#### (2) Otras reacciones adversas

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las siguientes reacciones adversas pueden ocurrir. Observe a los pacientes lo suficiente y, en caso de que aparezcan síntomas o síntomas iniciales, reduzca la dosis o suspenda este medicamento y tome las medidas adecuadas.

Clasificación de órganos y sistemas	1% a <5%	<1%	Incidencia desconocida*
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, Somnolencia		Mareo, Insomnio, Fatiga
Trastornos gastrointestinales		Distensión abdominal, Diarrea, estreñimiento	Dolor abdominal, Náuseas, Vómito
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos			Urticaria, erupción cutánea, reacciones de hipersensibilidad.
Trastornos del Sistema reproductor y de mama	Hemorragia genital		Espasmo uterino, Trastornos vulvovaginales, Micosis vaginal, Trastornos de mama, Prurito genital
Otros		Prueba de función hepática anormal	Edema periférico

Nuevas interacciones:

Interacciones con medicamentos

Precauciones para la administración conjunta (se debe tener cuidado en caso de administración conjunta con los siguientes medicamentos)

Medicamentos	Señales, Síntomas, y Tratamientos	Mecanismo y Factores de riesgo
--------------	-----------------------------------	--------------------------------

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otros medicamentos vaginales (productos antihongos, etc.)	Los efectos de la progesterona pueden ser aumentados o debilitados.	La liberación de progesterona y la absorción de la tableta vaginal pueden verse alterados.
---	---	--

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

**3.4.1.6 ULTRAVIST® 240 SOLUCION INYECTABLE  
ULTRAVIST® 370**

Expediente : 20023815 / 19999094  
 Radicado :  
 20181205032 / 20191113524  
 20181205041 / 20191113492  
 Fecha : 14/06/2019  
 Interesado : Bayer S.A.

**Composición:**

Cada mL contiene 498.72mg de Iopromida equivalente a 240 mg de yodo  
 Cada mL contiene 623.4mg de Iopromida  
 Cada mL contiene 768.86mg de Iopromida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

**Indicaciones:**

Medio De Contraste

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a la iopromida y a los medios de contraste yodados, embarazo. Adminístrese con precaución en pacientes con alteraciones graves de las funciones renal y hepática. Insuficiencia cardíaca, circulatoria, enfisema pulmonar, arterioesclerosis cerebral, diabetes mellitus, convulsiones de origen cerebral, hipertensión tiroidea, bocio modular blando y mieloma múltiple.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019002227 y 2019002140 respectivamente emitido mediante Acta No. 18 de 2018, numeral 3.1.2.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto Versión 13
- Información para prescribir Versión 13

Nuevas indicaciones

Medio de Contraste. Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Ultravist 240/300/370: Para uso intravascular y en cavidades corporales.

Realce de contraste en tomografía computarizada (TC), arteriografía y venografía, angiografía por sustracción digital (DSA) intravenosa/intraarterial; urografía intravenosa, uso para CPRE, artrografía y exploración de otras cavidades corporales.

Ultravist 240: también para uso intratecal

Ultravist 370: especialmente para angiocardiografía

Ultravist 300/370: no indicadas para uso intratecal.

Nuevas contraindicaciones,

Solamente para Ultravist 300 y Ultravist 370: No están indicados para uso en Mielografía, Ventriculografía cerebral y Cisternografía.

No debería ser administrado a pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad moderadas o severas a Ultravist.

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para todas las indicaciones

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Reacciones de hipersensibilidad

Ultravist puede asociarse con reacciones anafilactoides/de hipersensibilidad u otras idiosincrásicas caracterizadas por manifestaciones cardiovasculares, respiratorias y cutáneas.

Son posibles reacciones de tipo alérgico desde reacciones leves a graves, incluyendo choque. La mayoría de estas reacciones ocurren en el plazo de 30 minutos después de la administración. Sin embargo, puede haber reacciones retardadas (después de horas hasta días).

El riesgo de reacciones de hipersensibilidad es mayor en caso de:

- reacción previa a medios de contraste
- antecedentes de asma bronquial u otros trastornos alérgicos

Se requiere una evaluación especialmente cuidadosa del riesgo/beneficio en los pacientes con hipersensibilidad conocida a Ultravist o a cualquier excipiente de Ultravist, o con reacción de hipersensibilidad previa a cualquier otro medio de contraste yodado debido al riesgo aumentado de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacciones severas).

Sin embargo, tales reacciones son irregulares y de naturaleza imprevisible.

Los pacientes que tienen tales reacciones mientras toman betabloqueantes pueden ser refractarios a los efectos del tratamiento con betaagonistas.

En el caso de una reacción grave de hipersensibilidad, los pacientes con enfermedad cardiovascular son más susceptibles a consecuencias graves o incluso mortales.

Debido a la posibilidad de reacciones graves de hipersensibilidad después de la administración, se recomienda la observación posprocedimiento del paciente.

Es necesario estar preparados para instituir medidas de emergencia para todos los pacientes.

Puede considerarse la premedicación con un régimen de corticosteroides en pacientes con un riesgo aumentado de reacciones agudas de tipo alérgico, en pacientes con una reacción aguda previa moderada o grave, asma o alergia que requieren tratamiento médico.

## Disfunción tiroidea

Acta No. 13 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se requiere una evaluación especialmente cuidadosa del riesgo/beneficio en los pacientes con hipertiroidismo o bocio conocido o sospechado, pues los medios de contraste yodados pueden inducir hipertiroidismo y crisis tiorotóxicas en estos pacientes. La prueba de la función tiroidea antes de la administración de Ultravist y/o de la medicación tiorotóxica preventiva puede considerarse en los pacientes con hipertiroidismo conocido o sospechado.

Se recomienda monitorizar la función tiroidea en neonatos, especialmente prematuros, que han sido expuestos a Ultravist, a través de la madre durante el embarazo o en el periodo neonatal, pues la exposición a un exceso de yodo puede causar hipotiroidismo, que posiblemente requiera tratamiento.

Se han presentado reportes pos-comercialización sobre casos de disfunción tiroidea tras la exposición al medio de contraste yodado (MCI), principalmente en neonatos.

Se debe monitorear la función tiroidea en los neonatos expuestos a medios de contraste yodados (MCI).

#### Trastornos del SNC

Los pacientes con trastornos del SNC pueden tener un riesgo aumentado de complicaciones neurológicas en relación con la administración de Ultravist. Las complicaciones neurológicas son más frecuentes en la angiografía cerebral y los procedimientos relacionados.

Debe tenerse precaución en situaciones en las que puede haber una disminución del umbral convulsivo, como antecedentes de convulsiones y el uso de determinada medicación concomitante.

Los factores que aumentan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica facilitan el paso del medio de contraste al tejido cerebral, ocasionando eventualmente reacciones del SNC.

#### Hidratación

Se debe asegurar una hidratación adecuada antes y después de la administración intravascular e intratecal de Ultravist, para minimizar el riesgo de nefrotoxicidad inducida por medios de contraste (ver también la subsección "Uso intravascular" - "Insuficiencia renal"). Esto se aplica especialmente a los pacientes con mieloma múltiple, diabetes mellitus, poliuria, oliguria, hiperuricemia, así como a recién nacidos, lactantes, niños pequeños y pacientes ancianos.

#### Ansiedad

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los estados marcados de excitación, la ansiedad y el dolor pueden aumentar el riesgo de efectos colaterales o intensificar las reacciones relacionadas con el medio de contraste. Se debe tener precaución para minimizar el estado de ansiedad en tales pacientes

#### Preensayo

No se recomienda un ensayo de sensibilidad usando una dosis de prueba pequeña de medio de contraste pues no tiene valor predictivo. Además, el mismo ensayo de sensibilidad ha producido a veces reacciones graves e incluso mortales de hipersensibilidad.

#### Uso intravascular

##### Insuficiencia renal

Después de la administración intravascular de Ultravist puede presentarse nefrotoxicidad inducida por medios de contraste, la que se manifiesta como insuficiencia transitoria de la función renal. En algunos casos puede presentarse un fallo renal agudo.

Los factores de riesgo incluyen, p. ej.:

- insuficiencia renal preexistente,
- deshidratación,
- diabetes mellitus,
- mieloma múltiple / paraproteinemia,
- dosis repetitivas y/o grandes de Ultravist.

Se debe asegurar una hidratación adecuada en todos los pacientes a los que se administra Ultravist

Los pacientes sometidos a diálisis, si la función renal residual se ha perdido, pueden recibir Ultravist para procedimientos radiológicos pues los medios de contraste yodados son eliminados por el proceso de diálisis.

#### Enfermedad cardiovascular

Los pacientes con enfermedad cardiaca significativa o enfermedad coronaria severa tienen un mayor riesgo de presentar cambios hemodinámicos clínicamente significativos y arritmia.

La inyección intravascular de Ultravist puede precipitar un edema pulmonar en los pacientes con insuficiencia cardiaca.

#### Feocromocitoma

Los pacientes con feocromocitoma pueden tener un riesgo aumentado de desarrollar una crisis hipertensiva.

#### Miastenia grave

La administración de Ultravist puede agravar los síntomas de la miastenia grave.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Eventos tromboembólicos

Una propiedad de los medios de contraste no iónicos es la baja interferencia con las funciones fisiológicas normales. En consecuencia, los medios de contraste no iónicos tienen menos actividad anticoagulante in vitro que los medios iónicos. Además del medio de contraste, existen numerosos factores que pueden contribuir a la presentación de eventos tromboembólicos como la duración del procedimiento, el número de inyecciones, el material del catéter y de la jeringa, el estado de la enfermedad subyacente y la medicación concomitante. Por tanto, se debe tener esto presente al realizar un procedimiento de cateterización vascular y prestar especial atención a la técnica angiográfica e irrigar con frecuencia el catéter con solución salina fisiológica (si es posible con la adición de heparina) y minimizar la duración del procedimiento para reducir el riesgo de tromboembolismo relacionado con el procedimiento.

#### Uso intratecal

Se ha de tener cuidado en pacientes con antecedentes convulsivos debido al riesgo aumentado de convulsiones en relación con la administración intratecal de Ultravist. Se recomienda estar preparados para instituir medidas anticonvulsivantes.

La mayoría de las reacciones adversas después de mielografía se presentan unas horas después de la administración. Se aconseja observación durante este periodo

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 18 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.4., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión 13 y la información para prescribir versión 13 con radicados 20191113524 y 20191113492.

#### 3.4.1.7 FUCIDIN® H CREMA

Expediente : 38622  
Radicado : 20181240672 / 20191105451  
Fecha : 05/06/2019  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

#### Composición:

Cada 100g contiene: 2g de Acido Fusidico + 1g de Acetato de Hidrocortisona

Forma farmacéutica: Crema

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Indicaciones:**

Ácido fusídico/acetato de hidrocortisona crema se utiliza en el tratamiento de dermatopatías inflamatorias, en las cuales existe una infección bacteriana.

**Contraindicaciones:**

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ácido fusídico/fusidato de sodio, acetato de hidrocortisona o a cualquiera de los excipientes.

Debido al contenido de corticosteroides, ácido fusídico/acetato de hidrocortisona crema está contraindicado en las siguientes condiciones:

Infecciones cutáneas primarias causadas por hongos, virus o bacterias, ya sea que no se han tratado o controlado con un tratamiento adecuado.

Manifestaciones cutáneas relacionadas con tuberculosis, ya sea sin tratar o no controladas por un tratamiento adecuado.

Dermatitis perioral y rosácea.

**Advertencias y precauciones especiales de empleo:**

Debe evitarse el uso a largo plazo en terapia tópica continua con ácido fusídico/acetato de hidrocortisona. Dependiendo del sitio de aplicación, siempre debe considerarse una posible absorción sistémica del acetato de hidrocortisona durante el tratamiento con ácido fusídico/acetato de hidrocortisona crema. Debido al contenido de corticosteroide, ácido fusídico/acetato de hidrocortisona crema debe utilizarse con sumo cuidado en las zonas cercanas a los ojos. Evite el contacto de ácido fusídico/acetato de hidrocortisona crema con los ojos.

Puede ocurrir una supresión reversible del eje hipotálamo - pituitaria - adrenales (hpa por sus siglas en inglés: "hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression") causada por la absorción sistémica de corticosteroides tópicos. El ácido fusídico/acetato de hidrocortisona crema, deberá utilizarse con precaución en los niños, considerando que los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles que los adultos a la supresión del eje hpa inducido por corticosteroides tópicos, así como al síndrome de cushing. Se ha reportado la incidencia de resistencia bacteriana con el uso tópico de ácido fusídico. Al igual que todos los antibióticos, el uso prolongado o recurrente de ácido fusídico puede incrementar el riesgo para el desarrollo de resistencia a los antibióticos. El hecho de limitar la terapia con ácido fusídico con acetato de hidrocortisona por vía tópica, a no más de 14 días por cada ocasión, minimizará el riesgo de desarrollar resistencia. Lo descrito en el párrafo anterior también puede prevenir el riesgo de que la acción inmunosupresora del corticosteroide pueda enmascarar cualquier síntoma potencial de infecciones causadas por bacterias resistentes al antibiótico. Por causa del efecto inmunosupresor de los corticosteroides, ácido fusídico/acetato de hidrocortisona crema puede asociarse con el incremento en la susceptibilidad a infecciones, agravamiento de una infección existente y activación de infecciones latentes. Se recomienda que se cambie

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



a una terapia sistémica en caso que la infección no pueda controlarse con el tratamiento tópico. El ácido fusídico/acetato de hidrocortisona crema contiene butilhidroxianisol, alcohol cetílico y sorbato de potasio. Estos excipientes pueden causar reacciones locales en la piel (por ejemplo, dermatitis de contacto). El butilhidroxianisol, también puede causar irritación en los ojos y membranas mucosas. Fertilidad, embarazo y lactancia embarazo: ácido fusídico: no se anticipan efectos durante el embarazo, considerando que la exposición sistémica al ácido fusídico es despreciable.

Acetato de hidrocortisona: una gran cantidad de datos en mujeres embarazadas (más de 1000 resultados de embarazo) indican que no hay efectos de malformación ni toxicidad al feto/neonato por causa de los corticosteroides. El ácido fusídico/acetato de hidrocortisona crema puede utilizarse durante el embarazo si es clínicamente necesario. Sin embargo, con base en un conocimiento general acerca de los corticosteroides, se debe tener precaución cuando se utilice ácido fusídico/acetato de hidrocortisona durante el embarazo. Lactancia: no se esperan efectos en recién nacidos/infantes ya que es insignificante la exposición sistémica al ácido fusídico/acetato de hidrocortisona aplicados tópicamente en un área limitada de la piel de la mujer. Ácido fusídico/acetato de hidrocortisona crema puede utilizarse durante la lactancia, pero se recomienda evitar la aplicación de ácido fusídico/acetato de hidrocortisona crema en las mamas. Fertilidad no existen estudios clínicos con ácido fusídico/acetato de hidrocortisona crema con respecto a la fertilidad. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria es nula o insignificante la influencia de ácido fusídico/acetato de hidrocortisona crema sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria.

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005478 emitido mediante Acta No. 02 de 2019, numeral 3.4.1.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguiente puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Inserto versión 29 de Mayo de 2019
- Información para prescribir versión 29 de Mayo de 2019

Nuevas indicaciones:

Fucidin® H crema está indicada para el tratamiento de eczema y dermatitis, incluyendo eczema atópico, dermatitis irritante primaria y dermatitis alérgica y seborreica cuando se confirma o sospecha una infección secundaria con bacterias susceptibles al ácido fusídico.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el Inserto versión 29 de Mayo de 2019 y la Información para prescribir versión 29 de Mayo de 2019.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### 3.4.1.8 KISQALI® 200MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20115059  
Radicado : 20181243678 / 20191112402  
Fecha : 13/06/2019  
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

#### Composición:

Cada tableta recubierta contiene 200mg de succinato de Ribociclib equivalente a Ribociclib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

#### Indicaciones:

Ribociclib (un inhibidor de cinasas dependientes de ciclinas, cdki), en combinación con letrozol, está indicado para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (rh) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (her2), como terapia endocrina inicial. En pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (rh) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (her2). Los inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas cdki a la fecha no han demostrado incremento en la sobrevida global ni diferencias en los resultados de la calidad de vida frente al tratamiento estándar

#### Contraindicaciones:

Contraindicaciones: kisqali® está contraindicado en las pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias: neutropenia: la neutropenia fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia (74,3%) y se registraron descensos de las cifras de neutrófilos de grado 3 o 4 (según los datos de laboratorio) en el 59,6% de las pacientes que recibieron kisqali® + letrozol en el estudio clínico de fase iii. Entre las pacientes que presentaron una neutropenia de grado 2, 3 o 4, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la neutropenia fue de 16 días. La mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución de la neutropenia de grado ?3 (es decir, hasta la normalización o una neutropenia de grado en las pacientes que presenten neutropenia de grado 1 o 2 no es preciso ajustar la dosis de kisqali. En las pacientes que presenten neutropenia de grado 3 afebril se interrumpirá la administración de kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2 y luego se reanudará en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una neutropenia de grado 3 afebril, se interrumpirá la administración de kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2 y luego se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior. En las pacientes que presenten neutropenia febril de grado 3

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(recuento absoluto de neutrófilos -ran- entre 500 y episodio de fiebre  $>38,3^{\circ}\text{C}$  (o) fiebre superior a  $38^{\circ}\text{C}$  durante más de una hora y/o una infección concurrente) y en las que presenten neutropenia de grado 4 se interrumpirá la administración de kiskali hasta que el grado sea igual o inferior a 2 y luego se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior. Toxicidad hepatobiliar: en el ensayo clínico de fase iii se observaron elevaciones de las transaminasas. Se notificaron elevaciones de grado 3 o 4 de la alt (kiskali + letrozol: 10,2%; placebo + letrozol: 1,2%) y de la ast (kiskali + letrozol: 6,9%; placebo + letrozol: 1,5%). En el ensayo clínico de fase iii y el estudio de fase ib. Con la biterapia de kiskali + letrozol, el 83,8% (31/37) de los episodios de elevación de la alt o la ast de grado 3 o 4 se produjeron durante los 6 primeros meses de tratamiento. La mayoría de estas elevaciones de la alt y la ast no se acompañaban de un aumento de la bilirrubina. Entre las pacientes con elevaciones de la alt o la ast de grado 3 o 4, la mediana del tiempo transcurrido hasta el comienzo de la reacción adversa fue de 57 días en el grupo tratado con kiskali + letrozol. La mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución (es decir, hasta la normalización o una neutropenia de grado  $\geq 2$ ) fue de 24 días en el grupo tratado con kiskali + letrozol. En 4 pacientes (1,2%) se registraron elevaciones de la ast o la alt mayores

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005320 emitido mediante Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto (NPI) Ref. no. 2018-PSB/GLC-0935-s de fecha de distribución 09 de julio de 2018
- Declaración Sucinta (NSS): Ref. No. 2018-PSB/GLC-0935-s de fecha de distribución 09 de julio de 2018

Nuevas indicaciones:

Ribociclib (un inhibidor de cinasas dependientes de ciclinas, CDKi), está indicado para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (RH) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) como:

Terapia endocrina inicial:

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- En mujeres postmenopáusicas en combinación con letrozol o fulvestrant
- En mujeres pre o peri menopáusicas en combinación con un inhibidor de aromatasa

En mujeres pre o perimenopáusicas, la hormonoterapia debe combinarse con un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH, por sus siglas en inglés).

Terapia endocrina después de progresión a hormonoterapia:

- En mujeres postmenopáusicas en combinación con fulvestrant

Los inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas CDKi a la fecha no han demostrado incremento en la sobrevida global ni diferencias en los resultados de la calidad de vida frente al tratamiento estándar.

Nueva dosificación:

Posología Y Administración

El tratamiento con Kisqali debe iniciarlo un médico con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Posología

Población destinataria general

La dosis recomendada de Kisqali es de 600 mg (3 comprimidos recubiertos de 200 mg) por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento con los que se completa el ciclo de 28 días. Kisqali se puede tomar con o sin alimentos.

Para obtener información de la posología y administración del inhibidor de la aromatasa, consulte la información completa para la prescripción pertinente.

Las pacientes deben tomar la dosis de Kisqali y del inhibidor de la aromatasa aproximadamente a la misma hora todos los días, preferiblemente por la mañana.

Cuando se coadministre con Kisqali, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados por vía intramuscular los días 1, 15 y 29, y posteriormente una vez al mes. Consulte la información para la prescripción completa del fulvestrant.

El cotratamiento con Kisqali de las mujeres pre o perimenopáusicas debe incluir un agonista de la LHRH conforme a la práctica clínica local de referencia.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Modificaciones de la dosis

En caso de producirse reacciones adversas severas o intolerables es posible que haya que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali. Si está indicado reducir la dosis, en la Tabla 1 se resumen las directrices relativas a las modificaciones posológicas recomendadas en las pacientes que presenten reacciones adversas.

Tabla 1 Directrices relativas a las modificaciones posológicas recomendadas en las pacientes con reacciones adversas

	Kisqali	
	Dosis	Número de comprimidos
Dosis inicial	600 mg/d	3 comprimidos de 200 mg
Primera reducción de dosis	400 mg/d	2 comprimidos de 200 mg
Segunda reducción de dosis	200 mg/d*	1 comprimido de 200 mg

\*Si es preciso reducir la dosis a menos de 200 mg/d, se retirará el tratamiento.

En las Tablas 2, 3, 4 y 5 se resumen las recomendaciones relativas a la interrupción de la administración, la reducción de la dosis o la retirada del tratamiento con Kisqali en el caso de determinadas reacciones adversas. Será el juicio clínico del médico responsable, basado en un balance de los riesgos y beneficios, el que oriente el plan terapéutico de cada paciente.

Tabla 2 Neutropenia: modificaciones posológicas y tratamiento

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neutropenia	Grado 1 o 2 (RAN 1000/mm <sup>3</sup> a <LIN)	Grado 3 (RAN 500 a <1000/mm <sup>3</sup> )	Neutropenia febril* de grado 3	Grado 4 (RAN <500/mm <sup>3</sup> )
	No es necesario adaptar la dosis.	<p>Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2.</p> <p>Reanude la administración de Kisqali en el mismo nivel de dosis.</p> <p>Si reaparece una neutropenia de grado 3, interrumpa la administración de Kisqali hasta que descienda a grado igual o inferior a 2, luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.</p>	<p>Interrumpa la administración de Kisqali hasta que la neutropenia sea de grado igual o inferior a 2. Reanude la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.</p>	<p>Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2.</p> <p>Reanude la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.</p>
<p>Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali debe realizarse un hemograma completo.</p> <p>Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali deben realizarse hemogramas completos cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.</p>				
<p><i>*Neutropenia de grado 3 con un único episodio de fiebre &gt;38,3 °C (o fiebre superior a 38 °C durante más de una hora) y/o una infección concurrente.</i></p>				

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<b>Neutropenia</b>	<b>Grado 1 o 2</b> (RAN 1000/mm <sup>3</sup> a <LIN)	<b>Grado 3</b> (RAN 500 a <1000/mm <sup>3</sup> )	<b>Neutropenia febril* de grado 3</b>	<b>Grado 4</b> (RAN <500/mm <sup>3</sup> )
--------------------	---	--	---------------------------------------	---

*Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.*

Tabla 3 Toxicidad hepatobiliar: modificaciones posológicas y tratamiento

<b>Elevación de la AST, la ALT o ambas respecto al inicio*, sin aumento de la bilirrubina total por encima de 2 x límite superior de la normalidad (LSN)</b>	<b>Grado 1 (&gt;LSN a 3 x LSN)</b>	<b>Grado 2 (&gt;3 a 5 x LSN)</b>	<b>Grado 3 (&gt;5 a 20 x LSN)</b>	<b>Grado 4 (&gt;20 x LSN)</b>
	No es necesario adaptar la dosis.	Grado < 2 al inicio:  Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior al inicial, y luego reanúdela en el mismo nivel de dosis.  Si reaparece una elevación de grado 2, vuelva a administrar Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.  -----  Grado 2 al inicio:  No interrumpa la administración de Kisqali.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior al inicial, y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.  Si reaparece una elevación de grado 3, retire el tratamiento con Kisqali.	Retire el tratamiento con Kisqali.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<p><b>Elevación de la AST, la ALT o ambas con aumento de la bilirrubina total y sin colestasis</b></p>	<p>Con independencia del grado inicial, si la ALT, la AST o ambas es <math>&gt;3 \times</math> LSN y la bilirrubina total es <math>&gt;2 \times</math> LSN, retire el tratamiento con Kisqali.</p>
<p>Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali deben realizarse pruebas funcionales hepáticas (PFH).</p> <p>Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali deben realizarse PFH cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.</p> <p>En caso de observarse anomalías de grado <math>\geq 2</math>, se recomienda realizar PFH con mayor frecuencia.</p>	
<p><i>*Inicio = antes de iniciado el tratamiento.</i></p> <p><i>Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.</i></p>	

Tabla 4 . Prolongación del intervalo QT: modificaciones posológicas y tratamiento

<p><b>ECG con QTcF <math>&gt;480</math> ms</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Interrumpa la administración de Kisqali.</li> <li>2. Si el intervalo QT corregido con la fórmula de Fridericia (QTcF) desciende a <math>&lt;481</math> ms, reanude la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior;</li> <li>3. Si reaparece un intervalo QTcF <math>\geq 481</math> ms, interrumpa la administración de Kisqali hasta que el QTcF sea <math>&lt;481</math> ms y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.</li> </ol>
--	---

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<b>ECG con QTcF &gt;500 ms</b>	<p>Si el intervalo QTcF es superior a 500 ms, interrumpa la administración de Kisqali hasta que el intervalo QTcF sea &lt;481 ms y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.</p> <p>Si el intervalo QTcF es &gt;500 ms o se ha prolongado más de 60 ms respecto al valor inicial y también se observa taquicardia helicoidal (<i>torsade de pointes</i>) o taquicardia ventricular polimorfa o signos o síntomas de arritmia grave, retire definitivamente el tratamiento con Kisqali.</p>
<p>Antes de iniciar el tratamiento es preciso llevar a cabo una evaluación electrocardiográfica.</p> <p>Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali, se repetirá el ECG en torno al día 14 del primer ciclo, al comienzo del segundo ciclo, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.</p> <p>En caso de prolongación del intervalo QTcF durante el tratamiento, se recomienda realizar ECG con mayor frecuencia.</p>	

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 5 Otras reacciones adversas\*: modificaciones posológicas y tratamiento

Otras reacciones adversas	Grado 1 o 2	Grado 3	Grado 4
	No es necesario adaptar la dosis. Inicie el tratamiento médico pertinente y vigile a la paciente según esté indicado desde el punto de vista clínico.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 1, y luego reanúdela en el mismo nivel de dosis.  Si reaparece una reacción de grado 3, vuelva a administrar Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.	Retire el tratamiento con Kisqali.
<p><i>*Se excluyen la neutropenia, la toxicidad hepatobiliar y la prolongación del intervalo QT.</i></p> <p><i>Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.</i></p>			

Consulte la información completa para la prescripción del inhibidor de la aromatasas, del fulvestrant o del agonista de la LH-RH coadministrados para obtener tanto directrices de la modificación posológica en caso de reacciones adversas, como otra información relevante sobre seguridad.

#### Modificaciones posológicas para administrar Kisqali con inhibidores potentes de la CYP3A

Debe evitarse el uso simultáneo de Kisqali con inhibidores potentes de la CYP3A y hay que considerar la posibilidad de usar un medicamento concomitante alternativo con baja capacidad de inhibición de la CYP3A. Si fuera indispensable administrar un inhibidor potente de la CYP3A, se reducirá la dosis de Kisqali a 200 mg una vez al día. Si se retira el tratamiento con el inhibidor potente de la CYP3A, se debe aumentar la dosis de Kisqali (una vez que hayan transcurrido al menos 5 vidas medias del inhibidor) a la dosis que se estaba utilizando antes de empezar a administrar el inhibidor.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Poblaciones especiales

### Disfunción renal

Según el análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en las pacientes con disfunción renal leve o moderada.

Según los resultados de un estudio de disfunción renal llevado a cabo en sujetos sanos y en sujetos con disfunción renal severa no aquejados de cáncer, se recomienda una dosis inicial de 200 mg (en pacientes con disfunción renal severa). No se ha estudiado Kisqali en pacientes con cáncer de mama y disfunción renal severa.

### Disfunción hepática

Según los resultados de un estudio de la disfunción hepática llevado a cabo en sujetos sanos y en sujetos con disfunción hepática no aquejados de cáncer, no es preciso ajustar la dosis en las pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh). Se debe ajustar la dosis en las pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y severa (clase C de Child-Pugh); la dosis inicial recomendada en estos casos es de 400 mg. No se ha estudiado Kisqali en pacientes con cáncer de mama y disfunción hepática moderada o severa.

Consulte la información completa para la prescripción del inhibidor de la aromatasas, del fulvestrant o del agonista de la LH-RH para las modificaciones posológicas relacionadas con la disfunción hepática.

### Pacientes pediátricos

Se tienen escasos datos en pacientes pediátricos y aún no se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Kisqali en esta población.

### Pacientes geriátricas (mayores de 65 años)

No es preciso ajustar la dosis en las pacientes mayores de 65 años.

### Modo de administración

Kisqali debe tomarse por vía oral una vez al día y siempre a la misma hora, preferiblemente por la mañana, con o sin alimentos. Si la paciente vomita después de tomar el medicamento u olvida una dosis, no debe tomar una dosis suplementaria ese día, sino la dosis prescrita siguiente en el horario habitual. Los comprimidos de Kisqali deben ingerirse enteros (sin masticarlos, triturarlos ni partirlos antes de ingerirlos). No se deben tomar comprimidos rotos, agrietados o con otros signos de no estar intactos.

Nuevas precauciones y advertencias:

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Neutropenia

En los 3 estudios clínicos de fase III, MONALEESA-2 (A2301), MONALEESA-7 (E2301-NSAI) y MONALEESA-3 (F2301), la neutropenia fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia (73,7%) y se registraron descensos de las cifras de neutrófilos de grado 3 o 4 (según los análisis de sangre) en el 58,4% de las pacientes que recibieron Kisqali + cualquier tratamiento en combinación en los estudios clínicos de fase III.

Entre las pacientes que presentaron una neutropenia de grado 2, 3 o 4 en los estudios clínicos de fase III, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la neutropenia fue de 16 días. La mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución de la neutropenia de grado  $\geq 3$  (es decir, hasta la normalización o una neutropenia de grado  $< 3$ ) fue de 12 días en el grupo que recibió Kisqali + cualquier tratamiento en combinación. La severidad de la neutropenia depende de la concentración. Se observó neutropenia febril en el 1,4% de las pacientes expuestas a Kisqali en los estudios clínicos de fase III. El médico debe pedir a sus pacientes que notifiquen sin demora todo episodio febril.

Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali debe realizarse un hemograma completo. Se repetirá cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

La severidad de la neutropenia determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali, según se describe en la Tabla 2 Neutropenia: modificaciones posológicas y tratamiento.

En las pacientes que presenten neutropenia de grado 1 o 2 no es preciso ajustar la dosis de Kisqali. En las pacientes que presenten neutropenia de grado 3 sin fiebre se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2 y luego se reanudará en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una neutropenia de grado 3 sin fiebre, se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2 y luego se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

En las pacientes que presenten neutropenia febril de grado 3 (recuento absoluto de neutrófilos —RAN— entre 500 y  $< 1000/\text{mm}^3$  con un único episodio de fiebre  $> 38,3^\circ\text{C}$  [o fiebre superior a  $38^\circ\text{C}$  durante más de una hora] y/o una infección concurrente) o neutropenia de grado 4 se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2 y luego se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

## Toxicidad hepatobiliar

En los estudios clínicos de fase III se observaron elevaciones de las transaminasas. En los grupos de Kisqali + cualquier tratamiento en combinación y del placebo + cualquier

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento en combinación se notificaron elevaciones de grado 3 o 4 de la ALT (9,7% frente al 1,5%) y de la AST (6,7% frente al 2,1%) respectivamente. En los grupos de Kisqali + cualquier tratamiento en combinación y del placebo + cualquier tratamiento en combinación, se notificaron elevaciones de grado 4 de la ALT (1,9% frente al 0,1%) y de la AST (1,1% frente al 0,1%), respectivamente.

En los estudios clínicos de fase III, el 83,2% (89/107) de los episodios de elevación de la ALT o la AST de grado 3 o 4 se produjeron durante los 6 primeros meses de tratamiento. La mayoría de estas elevaciones de la ALT y la AST no se acompañaban de un aumento de la bilirrubina. Entre las pacientes con elevaciones de la ALT o la AST de grado 3 o 4, la mediana del tiempo transcurrido hasta el comienzo de la reacción adversa fue de 85 días en el grupo tratado con Kisqali + cualquier tratamiento en combinación. La mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución (es decir, hasta la normalización o una neutropenia de grado  $\leq 2$ ) fue de 22 días en el grupo tratado con Kisqali + cualquier tratamiento en combinación.

En 6 pacientes (4 del estudio A2301 cuyas cifras se normalizaron al cabo de 154 días y 2 del estudio F2301 cuyas cifras se normalizaron al cabo de 121 y 532 días, respectivamente, de la retirada del tratamiento con Kisqali) se registraron elevaciones de la AST o la ALT mayores que el triple del LSN acompañadas de un aumento de la bilirrubina total superior a dos veces el LSN, con concentraciones normales de fosfatasa alcalina y ausencia de colestasis. No se notificó ningún caso en el estudio E2301.

Deben realizarse PFH antes de iniciar el tratamiento con Kisqali, cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

El grado de elevación de las transaminasas determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali, según se describe en la Tabla 3 Toxicidad hepatobiliar: modificaciones posológicas y tratamiento. No se han establecido recomendaciones para las pacientes que presenten elevaciones de la AST o la ALT de grado  $>3$  al inicio.

#### Prolongación del intervalo QT

En los ensayos clínicos de fase III realizados con pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico que recibieron Kisqali + cualquier tratamiento en combinación, la revisión de los datos ECG reveló que 14 pacientes (1,3%) presentaron un QTcF  $> 500$  ms después de la visita inicial y 59 pacientes (5,6%) presentaron un aumento de  $>60$  ms en el QTcF con respecto a la visita inicial. No se notificaron casos de taquicardia helicoidal (*torsade de pointes*).

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el estudio E2301 (MONALEESA-7), el aumento medio del QTcF observado con respecto a la visita inicial fue aproximadamente más de 10 ms mayor en el subgrupo del tamoxifeno + placebo que en el del inhibidor de aromatasas no esteroideo (IANE) + placebo, lo que indica que el tamoxifeno tuvo un efecto prolongador del QTcF que puede contribuir a los valores de QTcF que se observaron en el grupo del ribociclib + tamoxifeno. En el grupo del placebo se produjo un aumento de >60 ms con respecto a la visita inicial en 6/90 (6,7%) de las pacientes tratadas con tamoxifeno, y en ninguna de las tratadas con el IANE. Tal aumento de >60 ms con respecto al QTcF de la visita inicial se observó asimismo en 14/87 (16,1%) pacientes tratadas con ribociclib + tamoxifeno y en 18/245 (7,3%) de las tratadas con ribociclib + un IANE.

Antes de iniciar el tratamiento debe llevarse a cabo una evaluación electrocardiográfica. Solo se empezará a administrar Kisqali si la paciente tiene un intervalo QTcF inferior a 450 ms. Se repetirá el ECG en torno al día 14 del primer ciclo, al comienzo del segundo ciclo, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

Se vigilarán adecuadamente las concentraciones séricas de electrolitos (como el potasio, el calcio, el fósforo y el magnesio) antes de iniciar el tratamiento, al comienzo de los 6 primeros ciclos, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica. Si hay anomalías, deberán corregirse antes y durante el tratamiento con Kisqali.

No deben recibir Kisqali las pacientes que ya presenten una prolongación del intervalo QTc o estén muy expuestas a presentarla, como las pacientes aquejadas de:

- síndrome del QT largo;
- una cardiopatía no controlada o importante, como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradiarritmia;
- anomalías electrolíticas.

Debe evitarse la administración de Kisqali con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc o con inhibidores potentes de la CYP3A, pues ello puede conducir a una prolongación clínicamente trascendente del intervalo QTcF. Teniendo en cuenta los hallazgos del E2301, no se recomienda el uso de Kisqali en combinación con el tamoxifeno.

La prolongación del intervalo QT observada durante el tratamiento con Kisqali será la que determine si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali, según se describe en la Tabla 4-4 Prolongación del intervalo QT: modificaciones posológicas y tratamiento.

#### Toxicidad para la función reproductora

Según lo observado en los estudios en animales y el mecanismo de acción del fármaco, Kisqali puede causar daños al feto si se administra durante el embarazo. Es preciso aconsejar

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



a las mujeres con capacidad de procrear que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Kisqali y hasta por lo menos 21 días después de la última dosis.

Nuevas reacciones adversas:

#### Resumen del perfil toxicológico

El perfil toxicológico general de Kisqali que se describe a continuación se basa en los datos agrupados de 1065 pacientes que recibieron Kisqali combinado con un tratamiento endocrino ( $N = 582$  en combinación con un inhibidor de la aromatasas y  $N = 483$  en combinación con fulvestrant) en el marco de los estudios clínicos de fase III con doble enmascaramiento comparativos con placebo (MONALEESA-2, grupo del IANE del MONALEESA-7, MONALEESA-3) realizados en pacientes que presentaban cáncer de mama avanzado o metastásico con RH+ y HER2-.

La mediana de duración de la exposición a Kisqali en el conjunto de los estudios de fase III fue de 16,53 meses, y en el 61,7% de las pacientes la exposición duró  $\geq 12$  meses.

En los estudios clínicos de fase III se redujo la dosis por eventos adversos en el 37,3% de las pacientes tratadas con Kisqali + cualquier tratamiento en combinación y en el 3,4% de las tratadas con el placebo. Se notificaron retiradas permanentes del tratamiento debido a eventos adversos en el 7,0% de las pacientes tratadas con Kisqali + cualquier tratamiento en combinación y el 2,9% de las que recibieron placebo + cualquier tratamiento en combinación. Los eventos adversos más frecuentes que causaron la retirada del tratamiento con Kisqali + cualquier tratamiento en combinación fueron ALT aumentada (2,0%), AST aumentada (1,4%) y vómitos (0,8%).

Para el conjunto de los tres estudios de fase III, el análisis de los datos agrupados indica que se produjeron muertes durante el tratamiento en 21 (2,0%) pacientes tratadas con Kisqali + cualquier tratamiento en combinación y en 16 (2,0%) pacientes tratadas con placebo + cualquier tratamiento en combinación. Una vez excluida la progresión de la enfermedad, que fue la causa más frecuente de muerte, se encontraron 3 casos de muerte relacionada con el tratamiento en pacientes tratadas con Kisqali + cualquier tratamiento en combinación. Las causas de muerte fueron: síndrome de dificultad respiratoria aguda en 1 caso (0,1%), insuficiencia respiratoria aguda en 1 caso (0,1%) y muerte súbita (en un contexto de hipotasemia de grado 3 y prolongación del QT de grado 2) en 1 caso (0,1%).

Las reacciones adversas más frecuentes en el conjunto de los estudios de fase III (notificadas con una frecuencia de  $>20\%$  y mayor entre las pacientes tratadas con Kisqali que entre las que recibieron placebo) fueron: infecciones, neutropenia, leucopenia, cefalea, tos, náuseas, fatiga, diarrea, vómitos, estreñimiento, alopecia y erupción.

Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes en los datos agrupados (notificadas con una frecuencia de  $>2\%$  y mayor en las pacientes tratadas con Kisqali que en las que

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recibieron el placebo) fueron: infecciones, neutropenia, leucopenia, anemia, PFH anormales, linfopenia, hipofosfatemia y vómitos.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en la población conjunta de los 3 estudios clínicos de fase III

Las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de fase III (Tabla 6) se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las reacciones se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), infrecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), muy rara ( $< 1/10\ 000$ ).

Tabla 6 Reacciones adversas observadas en la población conjunta de los 3 estudios clínicos de fase III

Reacciones adversas	Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados	Placebo N = 818 n (%) Todos los grados	Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4	Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia  Todos los grados
<b>Infecciones e infestaciones</b>					
Infecciones <sup>1</sup>	434 (40,8)	245 (30,0)	41 (3,8)	8 (1,0)	Muy frecuente
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>					
Neutropenia	785 (73,7)	41 (5,0)	624 (58,6)	11 (1,3)	Muy frecuente
Leucopenia	314 (29,5)	24 (2,9)	165 (15,5)	4 (0,5)	Muy frecuente
Anemia	200 (18,8)	51 (6,2)	30 (2,8)	12 (1,5)	Muy frecuente
Linfopenia	95 (8,9)	18 (2,2)	56 (5,3)	5 (0,6)	Frecuente
Trombocitopenia	95 (8,9)	11 (1,3)	8 (0,8)	1 (0,1)	Frecuente
Neutropenia febril	15 (1,4)	2 (0,2)	15 (1,4)	2 (0,2)	Frecuente
<b>Trastornos oculares</b>					

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados	Placebo N = 818 n (%) Todos los grados	Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4	Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia  Todos los grados
Lagrimo aumentado	59 (5,5)	9 (1,1)	0	0	Frecuente
Ojo seco	54 (5,1)	18 (2,2)	0	0	Frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>					
Apetito disminuido	163 (15,3)	101 (12,3)	6 (0,6)	1 (0,1)	Muy frecuente
Hipocalcemia	45 (4,2)	14 (1,7)	11 (1,0)	0	Frecuente
Hipopotasemia	33 (3,1)	21 (2,6)	12 (1,1)	5 (0,6)	Frecuente
Hipofosfatemia	34 (3,2)	11 (1,3)	22 (2,1)	7 (0,9)	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>					
Cefalea	253 (23,8)	177 (21,6)	5 (0,5)	4 (0,5)	Muy frecuente
Mareo	125 (11,7)	83 (10,1)	1 (0,1)	0	Muy frecuente
Vértigo	46 (4,3)	10 (1,2)	1 (0,1)	0	Frecuente
<b>Trastornos cardíacos</b>					
Síncope	19 (1,8)	9 (1,1)	12 (1,1)	7 (0,9)	Frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>					
Disnea	132 (12,4)	81 (9,9)	15 (1,4)	7 (0,9)	Muy frecuente
Tos	218 (20,5)	132 (16,1)	0	0	Muy frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>					
Dolor de espalda	211 (19,8)	153 (18,7)	20 (1,9)	7 (0,9)	Muy frecuente

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados	Placebo N = 818 n (%) Todos los grados	Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4	Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia  Todos los grados
<b>Trastornos gastrointestinales</b>					
Náuseas	475 (44,6)	219 (26,8)	15 (1,4)	4 (0,5)	Muy frecuente
Diarrea	317 (29,8)	176 (21,5)	16 (1,5)	5 (0,6)	Muy frecuente
Vómitos	284 (26,7)	128 (15,6)	21 (2,0)	3 (0,4)	Muy frecuente
Estreñimiento	253 (23,8)	129 (15,8)	8 (0,8)	0	Muy frecuente
Estomatitis	122 (11,5)	53 (6,5)	3 (0,3)	1 (0,1)	Muy frecuente
Dolor abdominal <sup>2</sup>	182 (17,1)	107 (13,1)	14 (1,3)	4 (0,5)	Muy frecuente
Disgeusia	71 (6,7)	36 (4,4)	1 (0,1)	0	Frecuente
Dispepsia	88 (8,3)	35 (4,3)	1 (0,1)	0	Frecuente
<b>Trastornos hepato biliares</b>					
Hepatotoxicidad <sup>3</sup>	19 (1,8)	7 (0,9)	15 (1,4)	4 (0,5)	Frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>					
Alopecia	256 (24,0)	97 (11,9)	0	0	Muy frecuente
Erupción <sup>4</sup>	227 (21,3)	70 (8,6)	10 (0,9)	0	Muy frecuente
Prurito	177 (16,6)	48 (5,9)	3 (0,3)	0	Muy frecuente
Eritema	43 (4,0)	8 (1,0)	2 (0,2)	0	Frecuente
Piel seca	88 (8,3)	18 (2,2)	0	0	Frecuente

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados	Placebo N = 818 n (%) Todos los grados	Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4	Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia  Todos los grados
Vitíligo	16 (1,5)	0	0	0	Frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>					
Fatiga	348 (32,7)	249 (30,4)	20 (1,9)	4 (0,5)	Muy frecuente
Edema periférico	147 (13,8)	71 (8,7)	1 (0,1)	0	Muy frecuente
Astenia	145 (13,6)	103 (12,6)	7 (0,7)	3 (0,4)	Muy frecuente
Fiebre	139 (13,1)	52 (6,4)	4 (0,4)	0	Muy frecuente
Boca seca	74 (6,9)	44 (5,4)	1 (0,1)	0	Frecuente
Dolor orofaríngeo	67 (6,3)	33 (4,0)	0	0	Frecuente
<b>Exploraciones complementarias</b>					
Pruebas de función hepática anormales <sup>5</sup>	184 (17,3)	66 (8,1)	93 (8,7)	16 (2,0)	Muy frecuente
Creatinina elevada en sangre	67 (6,3)	15 (1,8)	4 (0,4)	0	Frecuente
Intervalo QT prolongado del electrocardiograma	69 (6,5)	13 (1,6)	13 (1,2)	2 (0,2)	Frecuente
<b><u><sup>1</sup> Infecciones: infecciones del tracto urinario, infecciones del tracto respiratorio, gastroenteritis, sepsis (&lt;1%).</u></b>					
<b><u><sup>2</sup> Dolor abdominal: dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen.</u></b>					
<b><u><sup>3</sup> Hepatotoxicidad: lesión hepatocelular, lesión hepática inducida por fármacos, hepatotoxicidad, insuficiencia hepática, hepatitis autoinmunitaria (un solo caso).</u></b>					
<b><u><sup>4</sup> Erupción: erupción, erupción maculopapular, <b>erupción pruriginosa.</b></u></b>					

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados	Placebo N = 818 n (%) Todos los grados	Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4	Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia  Todos los grados
------------------------	---	--	---	--	--

<sup>5</sup> Pruebas de función hepática anormales: ALT elevada, AST elevada, bilirrubina elevada en sangre.

### Anomalías en pruebas de laboratorio

En la Tabla 7 se presentan las anomalías clínicamente significativas de los valores de los análisis bioquímicos o hematológicos sistemáticos procedentes del conjunto de datos combinados de 3 estudios clínicos de fase III.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 7 Anomalías en pruebas de laboratorio basadas en el conjunto de datos combinados de los estudios clínicos de fase III

Anomalías en pruebas de laboratorio	Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados	Placebo N = 818 n (%) Todos los grados	Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4	Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia Todos los grados
<b>Parámetros hematológicos</b>					
Recuento de leucocitos disminuido	1002 (94,1)	243 (29,7)	336 (31,5)	8 (1,0)	Muy frecuente
Recuento disminuido de neutrófilos	985 (92,5)	207 (25,3)	622 (58,4)	13 (1,6)	Muy frecuente
Hemoglobina disminuida	698 (65,5)	309 (37,8)	36 (3,4)	13 (1,6)	Muy frecuente
Recuento disminuido de linfocitos	649 (60,9)	209 (25,6)	163 (15,3)	30 (3,7)	Muy frecuente
Recuento disminuido de plaquetas	332 (31,2)	73 (8,9)	12 (1,1)	3 (0,4)	Muy frecuente
<b>Parámetros bioquímicos</b>					
Alanina-aminotransferasa elevada	466 (43,8)	291 (35,6)	103 (9,7)	12 (1,5)	Muy frecuente
Aspartato-aminotransferasa elevada	498 (46,8)	308 (37,7)	71 (6,7)	17 (2,1)	Muy frecuente
Creatinina elevada	409 (38,4)	107 (13,1)	7 (0,7)	1 (0,1)	Muy frecuente
Fósforo disminuido	165 (15,5)	66 (8,1)	44 (4,1)	8 (1,0)	Muy frecuente
Potasio disminuido	95 (8,9)	68 (8,3)	17 (1,6)	9 (1,1)	Frecuente
γ-glutamil-transferasa	357	220 (45,1)	53 (7,3)	47 (9,6)	Muy frecuente

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Anomalías en pruebas de laboratorio	Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados	Placebo N = 818 n (%) Todos los grados	Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4	Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia Todos los grados
elevada	(48,8)				
Albúmina disminuida	112 (10,5)	45 (5,5)	1 (0,1)	1 (0,1)	Muy frecuente
Glucosa en suero disminuida	184 (17,3)	100 (12,2)	1 (0,1)	1 (0,1)	Muy frecuente
Bilirrubina elevada	54 (5,1)	44 (5,4)	9 (0,8)	9 (1,1)	Frecuente

#### Descripción de reacciones adversas de especial interés

##### Neutropenia

La neutropenia fue la reacción adversa notificada con más frecuencia en los análisis de laboratorio de los estudios clínicos de fase III. En función de su severidad, se trató mediante seguimiento de laboratorio, interrupción de la administración o modificación de la dosis. Fueron poco frecuentes los casos de retirada del tratamiento debido a neutropenia (0,8%) en pacientes que recibían Kisqali + cualquier tratamiento en combinación.

##### Toxicidad hepatobiliar

En los estudios clínicos de fase III, la proporción de pacientes que presentaron reacciones adversas hepatobiliares fue mayor en el grupo de Kisqali + cualquier tratamiento en combinación que en el del placebo + cualquier tratamiento en combinación (23,2% y 16,5%, respectivamente), y se notificaron más eventos adversos de grado 3 o 4 entre las pacientes que recibieron Kisqali + cualquier tratamiento en combinación (11,4% y 5,4%, respectivamente). En el 10,4% de las pacientes tratadas con Kisqali se notificaron interrupciones transitorias de la administración, ajustes de la dosis o ambas cosas debido a toxicidad hepatobiliar que consistieron fundamentalmente en elevaciones de la ALT (6,9%) y/o la AST (6,1%). La proporción de pacientes en las que hubo que retirar el tratamiento con Kisqali debido a anomalías en las PFH o a hepatotoxicidad fue del 2,3% y el 0,4%, respectivamente.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Prolongación del intervalo QT

En los estudios clínicos de fase III, el 8,4% de las pacientes del grupo de Kisqali y el 3,2% de las pacientes del grupo del placebo presentaron al menos un episodio de prolongación del intervalo QT (prolongación del QT en el ECG o síncope). En el 2,3% de las pacientes que recibieron Kisqali hubo que interrumpir la administración o ajustar la dosis debido a una prolongación del QT en el ECG y a un síncope.

El análisis centralizado de los datos electrocardiográficos (promedio de los ECG por triplicado) reveló que en el grupo tratado con Kisqali 52 pacientes (4,9%) habían presentado al menos un intervalo QTcF >480 ms después del inicio, frente a 11 pacientes (1,4%) en el grupo que recibió placebo. Entre las pacientes en las que se observó prolongación del intervalo QTcF >480 ms, la mediana del tiempo transcurrido hasta el comienzo del evento era de 15 días, independientemente del fármaco en combinación, y las alteraciones se normalizaron al interrumpir transitoriamente la administración, reducir la dosis o ambas cosas.

### Nuevas interacciones:

El ribociclib se metaboliza principalmente a través de la CYP3A y es un inhibidor cronodependiente de la CYP3A in vivo. Por consiguiente, los medicamentos que afectan la actividad enzimática de la CYP3A pueden alterar la farmacocinética del ribociclib.

### Medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de ribociclib

La coadministración de ritonavir, un inhibidor potente de la CYP3A4, aumentó la exposición al ribociclib en una proporción de 3,21 en sujetos sanos. Debe evitarse el uso simultáneo de inhibidores potentes de la CYP3A tales como claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, ritonavir, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, verapamilo y voriconazol. Se debe considerar la posibilidad de administrar medicamentos concomitantes alternativos con menor capacidad de inhibición de la CYP3A y es necesario vigilar la aparición de reacciones adversas en las pacientes.

En caso de que no pueda evitarse la administración conjunta de Kisqali con un inhibidor potente de la CYP3A, habrá que reducir la dosis de Kisqali a 200 mg. No obstante, no se dispone de datos clínicos sobre este ajuste de la dosis. Si se retira el tratamiento con el inhibidor potente de la CYP3A, se debe reanudar la administración de Kisqali (una vez que hayan transcurrido al menos 5 vidas medias del inhibidor) a la dosis que se estaba utilizando antes de empezar a administrar el inhibidor. Por motivos de variabilidad interindividual, los ajustes posológicos recomendados podrían no ser óptimos para todas las pacientes, por lo que se recomienda una vigilancia estrecha de las reacciones adversas. En caso de toxicidad

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



relacionada con Kisqali, es necesario modificar la dosis o interrumpir el tratamiento hasta que hayan desaparecido las manifestaciones de toxicidad.

Se debe pedir a las pacientes que no consuman pomelos (toronjas) ni jugo de pomelo (toronja), pues son inhibidores conocidos de las enzimas CYP3A y pueden aumentar la exposición al ribociclib.

### **Medicamentos que pueden disminuir la concentración plasmática de ribociclib**

La coadministración de rifampicina, un inductor potente de la CYP3A4, disminuyó en un 89% la exposición plasmática al ribociclib en sujetos sanos. Debe evitarse el uso simultáneo de inductores potentes de la CYP3A tales como fenitoína, rifampicina, carbamazepina y la hierba de san Juan (*Hypericum perforatum*). Se debe considerar la posibilidad de administrar un medicamento concomitante alternativo con capacidad mínima o nula para inducir la CYP3A.

### **Medicamentos cuya concentración plasmática puede alterarse con ribociclib**

La administración conjunta de midazolam (un sustrato de la CYP3A4) con dosis múltiples de Kisqali (400 mg) aumentó la exposición al midazolam en un 280% (la multiplicó por 3,8) en sujetos sanos, en comparación con la administración de midazolam solo. Simulaciones realizadas con un modelo farmacocinético fisiológico indican que la administración de Kisqali a la dosis clínicamente pertinente de 600 mg probablemente aumentará el AUC del midazolam en una proporción de 5,2. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando Kisqali se administre con sustratos de la CYP3A de estrecho margen terapéutico. Es posible que deba reducirse la dosis de los sustratos sensibles de la CYP3A que tengan un estrecho margen terapéutico tales como alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, everólimus, fentanilo, pimozida, quinidina, sirólimus y tacrólimus, dado que el ribociclib puede aumentar la exposición a estas sustancias.

La administración conjunta de cafeína (un sustrato de la CYP1A2) con dosis múltiples de Kisqali (400 mg) aumentó la exposición a la cafeína en un 20% (1,20 veces) en sujetos sanos, en comparación con la administración de cafeína sola. Con la dosis clínicamente pertinente de 600 mg, simulaciones realizadas con modelos farmacocinéticos fisiológicos predijeron solo un débil efecto inhibitor por parte del ribociclib en los sustratos de la CYP1A2 (aumento del AUC inferior al doble).

### **Medicamentos que son sustratos de transportadores**

Evaluaciones *in vitro* indican que, en concentraciones de interés clínico, el ribociclib tiene poca capacidad para inhibir la actividad de los transportadores de sustancias P-gp, OAT1/3, OATP1B1/B3 y OCT1, pero puede inhibir la actividad de BCRP, OCT2, MATE1 y del BSEP humano a esas concentraciones.

Acta No. 13 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Interacciones del fármaco con alimentos

Kisqali puede administrarse con o sin alimentos.

En comparación con el estado de ayuno, la administración oral de una sola dosis de 600 mg de Kisqali en comprimidos recubiertos con una comida rica en grasas y calorías no afecta la velocidad ni el grado de absorción del ribociclib (cociente de medias geométricas [CMG] de la  $C_{máx}$ : 1,00; IC del 90%: 0,898; 1,11; CMG del  $AUC_{0-\infty}$ : 1,06; IC del 90%: 1,01-1,12).

### Medicamentos que elevan el pH gástrico

El ribociclib es muy soluble a pH 4,5 o inferior y en medios de interés biológico (a pH 5,0 y 6,5). Aunque no se ha evaluado en un ensayo clínico la administración conjunta de Kisqali con medicamentos que pueden elevar el pH gástrico no se ha observado una alteración de la absorción del ribociclib en el análisis farmacocinético poblacional ni en las simulaciones con modelos farmacocinéticos fisiológicos.

### Interacciones previstas

**Antiarrítmicos y otros medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT:** Debe evitarse la administración simultánea de Kisqali con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT tales como los antiarrítmicos. Se evitará, pues, el uso simultáneo de antiarrítmicos (p. ej., amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina, sotalol) y cualquier otro medicamento que pueda prolongar el intervalo QT (p. ej., cloroquina, halofantrina, claritromicina, ciprofloxacino, levofloxacino, azitromicina, haloperidol, metadona, moxifloxacino, bepridil, pimozida, ondansetrón intravenoso). **No se recomienda el uso de Kisqali en combinación con tamoxifeno.**

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.4., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto (NPI) Ref. no. 2018-PSB/GLC-0935-s de fecha de distribución 09 de julio de 2018**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Declaración Sucinta (NSS): Ref. No. 2018-PSB/GLC-0935-s de fecha de distribución 09 de julio de 2018**

**Nuevas indicaciones:**

**Ribociclib (un inhibidor de cinasas dependientes de ciclinas, CDKi), está indicado para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (RH) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) como:**

**Terapia endocrina inicial:**

- **En mujeres postmenopáusicas en combinación con letrozol o fulvestrant**
- **En mujeres pre o peri menopáusicas en combinación con un inhibidor de aromatasa**

**En mujeres pre o perimenopáusicas, la hormonoterapia debe combinarse con un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH, por sus siglas en inglés).**

**Terapia endocrina después de progresión a hormonoterapia:**

- **En mujeres postmenopáusicas en combinación con fulvestrant**

**Los inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas CDKi a la fecha no han demostrado incremento en la sobrevida global ni diferencias en los resultados de la calidad de vida frente al tratamiento estándar.**

**Nueva dosificación:**

**Posología Y Administración**

**El tratamiento con Kisqali debe iniciarlo un médico con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos.**

**Posología**

**Población destinataria general**

**La dosis recomendada de Kisqali es de 600 mg (3 comprimidos recubiertos de 200 mg) por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento con los que se completa el ciclo de 28 días. Kisqali se puede tomar con o sin alimentos.

Para obtener información de la posología y administración del inhibidor de la aromataasa, consulte la información completa para la prescripción pertinente.

Las pacientes deben tomar la dosis de Kisqali y del inhibidor de la aromataasa aproximadamente a la misma hora todos los días, preferiblemente por la mañana.

Cuando se coadministre con Kisqali, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados por vía intramuscular los días 1, 15 y 29, y posteriormente una vez al mes. Consulte la información para la prescripción completa del fulvestrant.

El cotratamiento con Kisqali de las mujeres pre o perimenopáusicas debe incluir un agonista de la LHRH conforme a la práctica clínica local de referencia.

#### Modificaciones de la dosis

En caso de producirse reacciones adversas severas o intolerables es posible que haya que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali. Si está indicado reducir la dosis, en la Tabla 1 se resumen las directrices relativas a las modificaciones posológicas recomendadas en las pacientes que presenten reacciones adversas.

Tabla 5 Directrices relativas a las modificaciones posológicas recomendadas en las pacientes con reacciones adversas

	Kisqali	
	Dosis	Número de comprimidos
Dosis inicial	600 mg/d	3 comprimidos de 200 mg
Primera reducción de dosis	400 mg/d	2 comprimidos de 200 mg
Segunda reducción de dosis	200 mg/d*	1 comprimido de 200 mg

*\*Si es preciso reducir la dosis a menos de 200 mg/d, se retirará el tratamiento.*

En las Tablas 2, 3, 4 y 5 se resumen las recomendaciones relativas a la interrupción de la administración, la reducción de la dosis o la retirada del tratamiento con Kisqali en el caso de determinadas reacciones adversas. Será el juicio clínico del médico responsable, basado en un balance de los riesgos y beneficios, el que oriente el plan terapéutico de cada paciente.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud  
es de todos

Minsalud

**Tabla 6**      **Neutropenia: modificaciones posológicas y tratamiento**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima  
**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá  
**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60  
(1) 2948700  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





Neutropenia	Grado 1 o 2 (RAN 1000/mm <sup>3</sup> a <LIN)	Grado 3 (RAN 500 a <1000/mm <sup>3</sup> )	Neutropenia febril* de grado 3	Grado 4 (RAN <500/mm <sup>3</sup> )
	No es necesario adaptar la dosis.	<p>Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2.</p> <p>Reanude la administración de Kisqali en el mismo nivel de dosis.</p> <p>Si reaparece una neutropenia de grado 3, interrumpa la administración de Kisqali hasta que descienda a grado igual o inferior a 2, luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.</p>	<p>Interrumpa la administración de Kisqali hasta que la neutropenia sea de grado igual o inferior a 2.</p> <p>Reanude la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.</p>	<p>Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2.</p> <p>Reanude la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.</p>
<p>Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali debe realizarse un hemograma completo.</p> <p>Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali deben realizarse hemogramas completos cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.</p>				
<p><b>*Neutropenia de grado 3 con un único episodio de fiebre &gt;38,3 °C (o fiebre superior</b></p>				

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neutropenia	Grado 1 o 2 (RAN 1000/mm <sup>3</sup> a <LIN)	Grado 3 (RAN 500 a <1000/mm <sup>3</sup> )	Neutropenia febril* de grado 3	Grado 4 (RAN <500/mm <sup>3</sup> )
-------------	--	---	--------------------------------	--

a 38 °C durante más de una hora) y/o una infección concurrente.

Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.

Tabla 7 Toxicidad hepatobiliar: modificaciones posológicas y tratamiento

Elevación de la AST, la ALT o ambas respecto al inicio*, sin aumento de la bilirrubina total por encima de 2 x límite superior de la normalidad (LSN)	Grado 1 (>LSN a 3 x LSN)	Grado 2 (>3 a 5 x LSN)	Grado 3 (>5 a 20 x LSN)	Grado 4 (>20 x LSN)
	No es necesario adaptar la dosis.	<p>Grado &lt; 2 al inicio:</p> <p>Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior al inicial, y luego reanúdela en el mismo nivel de dosis.</p> <p>Si reaparece una elevación de grado 2, vuelva a administrar Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.</p> <p>-----</p> <p>Grado 2 al inicio:</p> <p>No interrumpa la administración de Kisqali.</p>	<p>Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior al inicial, y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.</p> <p>Si reaparece una elevación de grado 3, retire el tratamiento con Kisqali.</p>	Retire el tratamiento con Kisqali.

Acta No. 13 de 2019 SEMNMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<p><b>Elevación de la AST, la ALT o ambas con aumento de la bilirrubina total y sin colestasis</b></p>	<p><b>Con independencia del grado inicial, si la ALT, la AST o ambas es <math>&gt;3 \times</math> LSN y la bilirrubina total es <math>&gt;2 \times</math> LSN, retire el tratamiento con Kisqali.</b></p>
<p><b>Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali deben realizarse pruebas funcionales hepáticas (PFH).</b></p> <p><b>Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali deben realizarse PFH cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.</b></p> <p><b>En caso de observarse anomalías de grado <math>\geq 2</math>, se recomienda realizar PFH con mayor frecuencia.</b></p>	
<p><b><i>*Inicio = antes de iniciado el tratamiento.</i></b></p> <p><b><i>Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.</i></b></p>	

**Tabla 8 . Prolongación del intervalo QT: modificaciones posológicas y tratamiento**

<p><b>ECG con QTcF <math>&gt;480</math> ms</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li><b>4. Interrumpa la administración de Kisqali.</b></li> <li><b>5. Si el intervalo QT corregido con la fórmula de Fridericia (QTcF) desciende a <math>&lt;481</math> ms, reanude la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior;</b></li> <li><b>6. Si reaparece un intervalo QTcF <math>\geq 481</math> ms, interrumpa la administración de Kisqali hasta que el QTcF sea <math>&lt;481</math> ms y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.</b></li> </ol>
--	--

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<b>ECG con QTcF &gt;500 ms</b>	<p>Si el intervalo QTcF es superior a 500 ms, interrumpa la administración de Kisqali hasta que el intervalo QTcF sea &lt;481 ms y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.</p> <p>Si el intervalo QTcF es &gt;500 ms o se ha prolongado más de 60 ms respecto al valor inicial y también se observa taquicardia helicoidal (<i>torsade de pointes</i>) o taquicardia ventricular polimorfa o signos o síntomas de arritmia grave, retire definitivamente el tratamiento con Kisqali.</p>
<p>Antes de iniciar el tratamiento es preciso llevar a cabo una evaluación electrocardiográfica.</p> <p>Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali, se repetirá el ECG en torno al día 14 del primer ciclo, al comienzo del segundo ciclo, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.</p> <p>En caso de prolongación del intervalo QTcF durante el tratamiento, se recomienda realizar ECG con mayor frecuencia.</p>	

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Tabla 5 Otras reacciones adversas\*: modificaciones posológicas y tratamiento**

Otras reacciones adversas	Grado 1 o 2	Grado 3	Grado 4
	<p>No es necesario adaptar la dosis. Inicie el tratamiento médico pertinente y vigile a la paciente según esté indicado desde el punto de vista clínico.</p>	<p>Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 1, y luego reanúdela en el mismo nivel de dosis.</p> <p>Si reaparece una reacción de grado 3, vuelva a administrar Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.</p>	<p>Retire el tratamiento con Kisqali.</p>
<p><i>*Se excluyen la neutropenia, la toxicidad hepatobiliar y la prolongación del intervalo QT.</i></p> <p><i>Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.</i></p>			

Consulte la información completa para la prescripción del inhibidor de la aromataasa, del fulvestrant o del agonista de la LH-RH coadministrados para obtener tanto directrices de la modificación posológica en caso de reacciones adversas, como otra información relevante sobre seguridad.

#### Modificaciones posológicas para administrar Kisqali con inhibidores potentes de la CYP3A

Debe evitarse el uso simultáneo de Kisqali con inhibidores potentes de la CYP3A y hay que considerar la posibilidad de usar un medicamento concomitante alternativo con baja capacidad de inhibición de la CYP3A. Si fuera indispensable administrar un inhibidor potente de la CYP3A, se reducirá la dosis de Kisqali a 200 mg una vez al día. Si se retira el tratamiento con el inhibidor potente de la CYP3A, se debe aumentar la dosis de Kisqali (una vez que hayan transcurrido al menos 5 vidas medias del

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inhibidor) a la dosis que se estaba utilizando antes de empezar a administrar el inhibidor.

### **Poblaciones especiales**

#### **Disfunción renal**

Según el análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en las pacientes con disfunción renal leve o moderada.

Según los resultados de un estudio de disfunción renal llevado a cabo en sujetos sanos y en sujetos con disfunción renal severa no aquejados de cáncer, se recomienda una dosis inicial de 200 mg (en pacientes con disfunción renal severa). No se ha estudiado Kisqali en pacientes con cáncer de mama y disfunción renal severa.

#### **Disfunción hepática**

Según los resultados de un estudio de la disfunción hepática llevado a cabo en sujetos sanos y en sujetos con disfunción hepática no aquejados de cáncer, no es preciso ajustar la dosis en las pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh). Se debe ajustar la dosis en las pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y severa (clase C de Child-Pugh); la dosis inicial recomendada en estos casos es de 400 mg. No se ha estudiado Kisqali en pacientes con cáncer de mama y disfunción hepática moderada o severa.

Consulte la información completa para la prescripción del inhibidor de la aromatasa, del fulvestrant o del agonista de la LH-RH para las modificaciones posológicas relacionadas con la disfunción hepática.

#### **Pacientes pediátricos**

Se tienen escasos datos en pacientes pediátricos y aún no se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Kisqali en esta población.

#### **Pacientes geriátricas (mayores de 65 años)**

No es preciso ajustar la dosis en las pacientes mayores de 65 años.

#### **Modo de administración**

Kisqali debe tomarse por vía oral una vez al día y siempre a la misma hora, preferiblemente por la mañana, con o sin alimentos. Si la paciente vomita después de tomar el medicamento u olvida una dosis, no debe tomar una dosis suplementaria ese día, sino la dosis prescrita siguiente en el horario habitual. Los comprimidos de Kisqali

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



deben ingerirse enteros (sin masticarlos, triturarlos ni partarlos antes de ingerirlos). No se deben tomar comprimidos rotos, agrietados o con otros signos de no estar intactos. Nuevas precauciones y advertencias:

### Neutropenia

En los 3 estudios clínicos de fase III, MONALEESA-2 (A2301), MONALEESA-7 (E2301-NSAI) y MONALEESA-3 (F2301), la neutropenia fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia (73,7%) y se registraron descensos de las cifras de neutrófilos de grado 3 o 4 (según los análisis de sangre) en el 58,4% de las pacientes que recibieron Kisqali + cualquier tratamiento en combinación en los estudios clínicos de fase III.

Entre las pacientes que presentaron una neutropenia de grado 2, 3 o 4 en los estudios clínicos de fase III, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la neutropenia fue de 16 días. La mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución de la neutropenia de grado  $\geq 3$  (es decir, hasta la normalización o una neutropenia de grado  $< 3$ ) fue de 12 días en el grupo que recibió Kisqali + cualquier tratamiento en combinación. La severidad de la neutropenia depende de la concentración. Se observó neutropenia febril en el 1,4% de las pacientes expuestas a Kisqali en los estudios clínicos de fase III. El médico debe pedir a sus pacientes que notifiquen sin demora todo episodio febril.

Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali debe realizarse un hemograma completo. Se repetirá cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

La severidad de la neutropenia determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali, según se describe en la Tabla 2 Neutropenia: modificaciones posológicas y tratamiento.

En las pacientes que presenten neutropenia de grado 1 o 2 no es preciso ajustar la dosis de Kisqali. En las pacientes que presenten neutropenia de grado 3 sin fiebre se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2 y luego se reanuda en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una neutropenia de grado 3 sin fiebre, se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior a 2 y luego se reanuda en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

En las pacientes que presenten neutropenia febril de grado 3 (recuento absoluto de neutrófilos —RAN— entre 500 y  $< 1000/\text{mm}^3$  con un único episodio de fiebre  $> 38,3\text{ }^\circ\text{C}$  [o fiebre superior a  $38\text{ }^\circ\text{C}$  durante más de una hora] y/o una infección concurrente) o neutropenia de grado 4 se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que el grado

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sea igual o inferior a 2 y luego se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

### Toxicidad hepatobiliar

En los estudios clínicos de fase III se observaron elevaciones de las transaminasas. En los grupos de Kisqali + cualquier tratamiento en combinación y del placebo + cualquier tratamiento en combinación se notificaron elevaciones de grado 3 o 4 de la ALT (9,7% frente al 1,5%) y de la AST (6,7% frente al 2,1%) respectivamente. En los grupos de Kisqali + cualquier tratamiento en combinación y del placebo + cualquier tratamiento en combinación, se notificaron elevaciones de grado 4 de la ALT (1,9% frente al 0,1%) y de la AST (1,1% frente al 0,1%), respectivamente.

En los estudios clínicos de fase III, el 83,2% (89/107) de los episodios de elevación de la ALT o la AST de grado 3 o 4 se produjeron durante los 6 primeros meses de tratamiento. La mayoría de estas elevaciones de la ALT y la AST no se acompañaban de un aumento de la bilirrubina. Entre las pacientes con elevaciones de la ALT o la AST de grado 3 o 4, la mediana del tiempo transcurrido hasta el comienzo de la reacción adversa fue de 85 días en el grupo tratado con Kisqali + cualquier tratamiento en combinación. La mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución (es decir, hasta la normalización o una neutropenia de grado  $\leq 2$ ) fue de 22 días en el grupo tratado con Kisqali + cualquier tratamiento en combinación.

En 6 pacientes (4 del estudio A2301 cuyas cifras se normalizaron al cabo de 154 días y 2 del estudio F2301 cuyas cifras se normalizaron al cabo de 121 y 532 días, respectivamente, de la retirada del tratamiento con Kisqali) se registraron elevaciones de la AST o la ALT mayores que el triple del LSN acompañadas de un aumento de la bilirrubina total superior a dos veces el LSN, con concentraciones normales de fosfatasa alcalina y ausencia de colestasis. No se notificó ningún caso en el estudio E2301.

Deben realizarse PFH antes de iniciar el tratamiento con Kisqali, cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

El grado de elevación de las transaminasas determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali, según se describe en la Tabla 3 Toxicidad hepatobiliar: modificaciones posológicas y tratamiento. No se han establecido recomendaciones para las pacientes que presenten elevaciones de la AST o la ALT de grado  $>3$  al inicio.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Prolongación del intervalo QT

En los ensayos clínicos de fase III realizados con pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico que recibieron Kisqali + cualquier tratamiento en combinación, la revisión de los datos ECG reveló que 14 pacientes (1,3%) presentaron un QTcF > 500 ms después de la visita inicial y 59 pacientes (5,6%) presentaron un aumento de >60 ms en el QTcF con respecto a la visita inicial. No se notificaron casos de taquicardia helicoidal (*torsade de pointes*).

En el estudio E2301 (MONALEESA-7), el aumento medio del QTcF observado con respecto a la visita inicial fue aproximadamente más de 10 ms mayor en el subgrupo del tamoxifeno + placebo que en el del inhibidor de aromatasa no esteroideo (IANE) + placebo, lo que indica que el tamoxifeno tuvo un efecto prolongador del QTcF que puede contribuir a los valores de QTcF que se observaron en el grupo del ribociclib + tamoxifeno. En el grupo del placebo se produjo un aumento de >60 ms con respecto a la visita inicial en 6/90 (6,7%) de las pacientes tratadas con tamoxifeno, y en ninguna de las tratadas con el IANE. Tal aumento de >60 ms con respecto al QTcF de la visita inicial se observó asimismo en 14/87 (16,1%) pacientes tratadas con ribociclib + tamoxifeno y en 18/245 (7,3%) de las tratadas con ribociclib + un IANE.

Antes de iniciar el tratamiento debe llevarse a cabo una evaluación electrocardiográfica. Solo se empezará a administrar Kisqali si la paciente tiene un intervalo QTcF inferior a 450 ms. Se repetirá el ECG en torno al día 14 del primer ciclo, al comienzo del segundo ciclo, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

Se vigilarán adecuadamente las concentraciones séricas de electrolitos (como el potasio, el calcio, el fósforo y el magnesio) antes de iniciar el tratamiento, al comienzo de los 6 primeros ciclos, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica. Si hay anomalías, deberán corregirse antes y durante el tratamiento con Kisqali.

No deben recibir Kisqali las pacientes que ya presenten una prolongación del intervalo QTc o estén muy expuestas a presentarla, como las pacientes aquejadas de:

- síndrome del QT largo;
- una cardiopatía no controlada o importante, como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradiarritmia;
- anomalías electrolíticas.

Debe evitarse la administración de Kisqali con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc o con inhibidores potentes de la CYP3A, pues ello puede conducir a una prolongación clínicamente trascendente del intervalo QTcF. Teniendo en cuenta los hallazgos del E2301, no se recomienda el uso de Kisqali en combinación con el tamoxifeno.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La prolongación del intervalo QT observada durante el tratamiento con Kisqali será la que determine si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali, según se describe en la Tabla 4-4 Prolongación del intervalo QT: modificaciones posológicas y tratamiento.

#### Toxicidad para la función reproductora

Según lo observado en los estudios en animales y el mecanismo de acción del fármaco, Kisqali puede causar daños al feto si se administra durante el embarazo. Es preciso aconsejar a las mujeres con capacidad de procrear que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Kisqali y hasta por lo menos 21 días después de la última dosis.

#### Nuevas reacciones adversas:

#### Resumen del perfil toxicológico

El perfil toxicológico general de Kisqali que se describe a continuación se basa en los datos agrupados de 1065 pacientes que recibieron Kisqali combinado con un tratamiento endocrino ( $N = 582$  en combinación con un inhibidor de la aromatasa y  $N = 483$  en combinación con fulvestrant) en el marco de los estudios clínicos de fase III con doble enmascaramiento comparativos con placebo (MONALEESA-2, grupo del IANE del MONALEESA-7, MONALEESA-3) realizados en pacientes que presentaban cáncer de mama avanzado o metastásico con RH+ y HER2-.

La mediana de duración de la exposición a Kisqali en el conjunto de los estudios de fase III fue de 16,53 meses, y en el 61,7% de las pacientes la exposición duró  $\geq 12$  meses.

En los estudios clínicos de fase III se redujo la dosis por eventos adversos en el 37,3% de las pacientes tratadas con Kisqali + cualquier tratamiento en combinación y en el 3,4% de las tratadas con el placebo. Se notificaron retiradas permanentes del tratamiento debido a eventos adversos en el 7,0% de las pacientes tratadas con Kisqali + cualquier tratamiento en combinación y el 2,9% de las que recibieron placebo + cualquier tratamiento en combinación. Los eventos adversos más frecuentes que causaron la retirada del tratamiento con Kisqali + cualquier tratamiento en combinación fueron ALT aumentada (2,0%), AST aumentada (1,4%) y vómitos (0,8%).

Para el conjunto de los tres estudios de fase III, el análisis de los datos agrupados indica que se produjeron muertes durante el tratamiento en 21 (2,0%) pacientes tratadas con Kisqali + cualquier tratamiento en combinación y en 16 (2,0%) pacientes tratadas con placebo + cualquier tratamiento en combinación. Una vez excluida la progresión de la enfermedad, que fue la causa más frecuente de muerte, se encontraron 3 casos de muerte relacionada con el tratamiento en pacientes tratadas con Kisqali + cualquier

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento en combinación. Las causas de muerte fueron: síndrome de dificultad respiratoria aguda en 1 caso (0,1%), insuficiencia respiratoria aguda en 1 caso (0,1%) y muerte súbita (en un contexto de hipopotasemia de grado 3 y prolongación del QT de grado 2) en 1 caso (0,1%).

Las reacciones adversas más frecuentes en el conjunto de los estudios de fase III (notificadas con una frecuencia de >20% y mayor entre las pacientes tratadas con Kisqali que entre las que recibieron placebo) fueron: infecciones, neutropenia, leucopenia, cefalea, tos, náuseas, fatiga, diarrea, vómitos, estreñimiento, alopecia y erupción.

Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes en los datos agrupados (notificadas con una frecuencia de >2% y mayor en las pacientes tratadas con Kisqali que en las que recibieron el placebo) fueron: infecciones, neutropenia, leucopenia, anemia, PFH anormales, linfopenia, hipofosfatemia y vómitos.

**Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en la población conjunta de los 3 estudios clínicos de fase III**

Las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de fase III (Tabla 6) se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las reacciones se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), infrecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), muy rara ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabla 6 Reacciones adversas observadas en la población conjunta de los 3 estudios clínicos de fase III**

Reacciones adversas	Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados	Placebo N = 818 n (%) Todos los grados	Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4	Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia  Todos los grados
<b>Infecciones e infestaciones</b>					
Infecciones <sup>1</sup>	434 (40,8)	245 (30,0)	41 (3,8)	8 (1,0)	Muy frecuente
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>					
Neutropenia	785 (73,7)	41 (5,0)	624	11 (1,3)	Muy

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados	Placebo N = 818 n (%) Todos los grados	Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4	Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia  Todos los grados
			(58,6)		frecuente
Leucopenia	314 (29,5)	24 (2,9)	165 (15,5)	4 (0,5)	Muy frecuente
Anemia	200 (18,8)	51 (6,2)	30 (2,8)	12 (1,5)	Muy frecuente
Linfopenia	95 (8,9)	18 (2,2)	56 (5,3)	5 (0,6)	Frecuente
Trombocitopenia	95 (8,9)	11 (1,3)	8 (0,8)	1 (0,1)	Frecuente
Neutropenia febril	15 (1,4)	2 (0,2)	15 (1,4)	2 (0,2)	Frecuente
<b>Trastornos oculares</b>					
Lagrimeo aumentado	59 (5,5)	9 (1,1)	0	0	Frecuente
Ojo seco	54 (5,1)	18 (2,2)	0	0	Frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>					
Apetito disminuido	163 (15,3)	101 (12,3)	6 (0,6)	1 (0,1)	Muy frecuente
Hipocalcemia	45 (4,2)	14 (1,7)	11 (1,0)	0	Frecuente
Hipopotasemia	33 (3,1)	21 (2,6)	12 (1,1)	5 (0,6)	Frecuente
Hipofosfatemia	34 (3,2)	11 (1,3)	22 (2,1)	7 (0,9)	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>					
Cefalea	253 (23,8)	177 (21,6)	5 (0,5)	4 (0,5)	Muy frecuente
Mareo	125 (11,7)	83 (10,1)	1 (0,1)	0	Muy frecuente
Vértigo	46 (4,3)	10 (1,2)	1 (0,1)	0	Frecuente
<b>Trastornos cardíacos</b>					

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados	Placebo N = 818 n (%) Todos los grados	Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4	Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia  Todos los grados
Síncope	19 (1,8)	9 (1,1)	12 (1,1)	7 (0,9)	Frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>					
Disnea	132 (12,4)	81 (9,9)	15 (1,4)	7 (0,9)	Muy frecuente
Tos	218 (20,5)	132 (16,1)	0	0	Muy frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>					
Dolor de espalda	211 (19,8)	153 (18,7)	20 (1,9)	7 (0,9)	Muy frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>					
Náuseas	475 (44,6)	219 (26,8)	15 (1,4)	4 (0,5)	Muy frecuente
Diarrea	317 (29,8)	176 (21,5)	16 (1,5)	5 (0,6)	Muy frecuente
Vómitos	284 (26,7)	128 (15,6)	21 (2,0)	3 (0,4)	Muy frecuente
Estreñimiento	253 (23,8)	129 (15,8)	8 (0,8)	0	Muy frecuente
Estomatitis	122 (11,5)	53 (6,5)	3 (0,3)	1 (0,1)	Muy frecuente
Dolor abdominal <sup>2</sup>	182 (17,1)	107 (13,1)	14 (1,3)	4 (0,5)	Muy frecuente
Disgeusia	71 (6,7)	36 (4,4)	1 (0,1)	0	Frecuente
Dispepsia	88 (8,3)	35 (4,3)	1 (0,1)	0	Frecuente
<b>Trastornos hepato biliares</b>					
Hepatotoxicidad <sup>3</sup>	19 (1,8)	7 (0,9)	15 (1,4)	4 (0,5)	Frecuente

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados	Placebo N = 818 n (%) Todos los grados	Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4	Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia  Todos los grados
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>					
Alopecia	256 (24,0)	97 (11,9)	0	0	Muy frecuente
Erupción <sup>4</sup>	227 (21,3)	70 (8,6)	10 (0,9)	0	Muy frecuente
Prurito	177 (16,6)	48 (5,9)	3 (0,3)	0	Muy frecuente
Eritema	43 (4,0)	8 (1,0)	2 (0,2)	0	Frecuente
Piel seca	88 (8,3)	18 (2,2)	0	0	Frecuente
Vitiligo	16 (1,5)	0	0	0	Frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>					
Fatiga	348 (32,7)	249 (30,4)	20 (1,9)	4 (0,5)	Muy frecuente
Edema periférico	147 (13,8)	71 (8,7)	1 (0,1)	0	Muy frecuente
Astenia	145 (13,6)	103 (12,6)	7 (0,7)	3 (0,4)	Muy frecuente
Fiebre	139 (13,1)	52 (6,4)	4 (0,4)	0	Muy frecuente
Boca seca	74 (6,9)	44 (5,4)	1 (0,1)	0	Frecuente
Dolor orofaríngeo	67 (6,3)	33 (4,0)	0	0	Frecuente
<b>Exploraciones complementarias</b>					
Pruebas de función hepática anormales <sup>5</sup>	184 (17,3)	66 (8,1)	93 (8,7)	16 (2,0)	Muy frecuente
Creatinina elevada en sangre	67 (6,3)	15 (1,8)	4 (0,4)	0	Frecuente

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados	Placebo N = 818 n (%) Todos los grados	Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4	Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia  Todos los grados
Intervalo QT prolongado del electrocardiograma	69 (6,5)	13 (1,6)	13 (1,2)	2 (0,2)	Frecuente
<p><sup>1</sup> <u>Infecciones: infecciones del tracto urinario, infecciones del tracto respiratorio, gastroenteritis, sepsis (&lt;1%).</u></p> <p><sup>2</sup> <u>Dolor abdominal: dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen.</u></p> <p><sup>3</sup> <u>Hepatotoxicidad: lesión hepatocelular, lesión hepática inducida por fármacos, hepatotoxicidad, insuficiencia hepática, hepatitis autoinmunitaria (un solo caso).</u></p> <p><sup>4</sup> <u>Erupción: erupción, erupción maculopapular, erupción pruriginosa.</u></p> <p><sup>5</sup> <u>Pruebas de función hepática anormales: ALT elevada, AST elevada, bilirrubina elevada en sangre.</u></p>					

**Anomalías en pruebas de laboratorio**

En la Tabla 7 se presentan las anomalías clínicamente significativas de los valores de los análisis bioquímicos o hematológicos sistemáticos procedentes del conjunto de datos combinados de 3 estudios clínicos de fase III.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Tabla 7 Anomalías en pruebas de laboratorio basadas en el conjunto de datos combinados de los estudios clínicos de fase III**

Anomalías en pruebas de laboratorio	Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados	Placebo N = 818 n (%) Todos los grados	Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4	Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia Todos los grados
<b>Parámetros hematológicos</b>					
Recuento de leucocitos disminuido	1002 (94,1)	243 (29,7)	336 (31,5)	8 (1,0)	Muy frecuente
Recuento disminuido de neutrófilos	985 (92,5)	207 (25,3)	622 (58,4)	13 (1,6)	Muy frecuente
Hemoglobina disminuida	698 (65,5)	309 (37,8)	36 (3,4)	13 (1,6)	Muy frecuente
Recuento disminuido de linfocitos	649 (60,9)	209 (25,6)	163 (15,3)	30 (3,7)	Muy frecuente
Recuento disminuido de plaquetas	332 (31,2)	73 (8,9)	12 (1,1)	3 (0,4)	Muy frecuente
<b>Parámetros bioquímicos</b>					
Alanina-aminotransferasa elevada	466 (43,8)	291 (35,6)	103 (9,7)	12 (1,5)	Muy frecuente
Aspartato-aminotransferasa elevada	498 (46,8)	308 (37,7)	71 (6,7)	17 (2,1)	Muy frecuente
Creatinina elevada	409 (38,4)	107 (13,1)	7 (0,7)	1 (0,1)	Muy frecuente
Fósforo disminuido	165 (15,5)	66 (8,1)	44 (4,1)	8 (1,0)	Muy frecuente
Potasio disminuido	95 (8,9)	68 (8,3)	17 (1,6)	9 (1,1)	Frecuente

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Anomalías en pruebas de laboratorio	Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados	Placebo N = 818 n (%) Todos los grados	Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4	Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia Todos los grados
γ-glutamil-transferasa elevada	357 (48,8)	220 (45,1)	53 (7,3)	47 (9,6)	Muy frecuente
Albúmina disminuida	112 (10,5)	45 (5,5)	1 (0,1)	1 (0,1)	Muy frecuente
Glucosa en suero disminuida	184 (17,3)	100 (12,2)	1 (0,1)	1 (0,1)	Muy frecuente
Bilirrubina elevada	54 (5,1)	44 (5,4)	9 (0,8)	9 (1,1)	Frecuente

## Descripción de reacciones adversas de especial interés

### Neutropenia

La neutropenia fue la reacción adversa notificada con más frecuencia en los análisis de laboratorio de los estudios clínicos de fase III. En función de su severidad, se trató mediante seguimiento de laboratorio, interrupción de la administración o modificación de la dosis. Fueron poco frecuentes los casos de retirada del tratamiento debido a neutropenia (0,8%) en pacientes que recibían Kisqali + cualquier tratamiento en combinación.

### Toxicidad hepatobiliar

En los estudios clínicos de fase III, la proporción de pacientes que presentaron reacciones adversas hepatobiliares fue mayor en el grupo de Kisqali + cualquier tratamiento en combinación que en el del placebo + cualquier tratamiento en combinación (23,2% y 16,5%, respectivamente), y se notificaron más eventos adversos de grado 3 o 4 entre las pacientes que recibieron Kisqali + cualquier tratamiento en combinación (11,4% y 5,4%, respectivamente). En el 10,4% de las pacientes tratadas con Kisqali se notificaron interrupciones transitorias de la administración, ajustes de la dosis o ambas cosas debido a toxicidad hepatobiliar que consistieron fundamentalmente en elevaciones de la ALT (6,9%) y/o la AST (6,1%). La proporción de pacientes en las que hubo que retirar el tratamiento con Kisqali debido a anomalías en las PFH o a hepatotoxicidad fue del 2,3% y el 0,4%, respectivamente.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### **Prolongación del intervalo QT**

En los estudios clínicos de fase III, el 8,4% de las pacientes del grupo de Kisqali y el 3,2% de las pacientes del grupo del placebo presentaron al menos un episodio de prolongación del intervalo QT (prolongación del QT en el ECG o síncope). En el 2,3% de las pacientes que recibieron Kisqali hubo que interrumpir la administración o ajustar la dosis debido a una prolongación del QT en el ECG y a un síncope.

El análisis centralizado de los datos electrocardiográficos (promedio de los ECG por triplicado) reveló que en el grupo tratado con Kisqali 52 pacientes (4,9%) habían presentado al menos un intervalo QTcF >480 ms después del inicio, frente a 11 pacientes (1,4%) en el grupo que recibió placebo. Entre las pacientes en las que se observó prolongación del intervalo QTcF >480 ms, la mediana del tiempo transcurrido hasta el comienzo del evento era de 15 días, independientemente del fármaco en combinación, y las alteraciones se normalizaron al interrumpir transitoriamente la administración, reducir la dosis o ambas cosas.

### **Nuevas interacciones:**

El ribociclib se metaboliza principalmente a través de la CYP3A y es un inhibidor cronodependiente de la CYP3A in vivo. Por consiguiente, los medicamentos que afectan la actividad enzimática de la CYP3A pueden alterar la farmacocinética del ribociclib.

### **Medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de ribociclib**

La coadministración de ritonavir, un inhibidor potente de la CYP3A4, aumentó la exposición al ribociclib en una proporción de 3,21 en sujetos sanos. Debe evitarse el uso simultáneo de inhibidores potentes de la CYP3A tales como claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, ritonavir, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, verapamilo y voriconazol. Se debe considerar la posibilidad de administrar medicamentos concomitantes alternativos con menor capacidad de inhibición de la CYP3A y es necesario vigilar la aparición de reacciones adversas en las pacientes.

En caso de que no pueda evitarse la administración conjunta de Kisqali con un inhibidor potente de la CYP3A, habrá que reducir la dosis de Kisqali a 200 mg. No obstante, no se dispone de datos clínicos sobre este ajuste de la dosis. Si se retira el tratamiento con el inhibidor potente de la CYP3A, se debe reanudar la administración de Kisqali (una vez que hayan transcurrido al menos 5 vidas medias del inhibidor) a la

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dosis que se estaba utilizando antes de empezar a administrar el inhibidor. Por motivos de variabilidad interindividual, los ajustes posológicos recomendados podrían no ser óptimos para todas las pacientes, por lo que se recomienda una vigilancia estrecha de las reacciones adversas. En caso de toxicidad relacionada con Kisqali, es necesario modificar la dosis o interrumpir el tratamiento hasta que hayan desaparecido las manifestaciones de toxicidad.

Se debe pedir a las pacientes que no consuman pomelos (toronjas) ni jugo de pomelo (toronja), pues son inhibidores conocidos de las enzimas CYP3A y pueden aumentar la exposición al ribociclib.

#### Medicamentos que pueden disminuir la concentración plasmática de ribociclib

La coadministración de rifampicina, un inductor potente de la CYP3A4, disminuyó en un 89% la exposición plasmática al ribociclib en sujetos sanos. Debe evitarse el uso simultáneo de inductores potentes de la CYP3A tales como fenitoína, rifampicina, carbamazepina y la hierba de san Juan (*Hypericum perforatum*). Se debe considerar la posibilidad de administrar un medicamento concomitante alternativo con capacidad mínima o nula para inducir la CYP3A.

#### Medicamentos cuya concentración plasmática puede alterarse con ribociclib

La administración conjunta de midazolam (un sustrato de la CYP3A4) con dosis múltiples de Kisqali (400 mg) aumentó la exposición al midazolam en un 280% (la multiplicó por 3,8) en sujetos sanos, en comparación con la administración de midazolam solo. Simulaciones realizadas con un modelo farmacocinético fisiológico indican que la administración de Kisqali a la dosis clínicamente pertinente de 600 mg probablemente aumentará el AUC del midazolam en una proporción de 5,2. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando Kisqali se administre con sustratos de la CYP3A de estrecho margen terapéutico. Es posible que deba reducirse la dosis de los sustratos sensibles de la CYP3A que tengan un estrecho margen terapéutico tales como alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, everólimus, fentanilo, pimozida, quinidina, sirólimus y tacrólimus, dado que el ribociclib puede aumentar la exposición a estas sustancias.

La administración conjunta de cafeína (un sustrato de la CYP1A2) con dosis múltiples de Kisqali (400 mg) aumentó la exposición a la cafeína en un 20% (1,20 veces) en sujetos sanos, en comparación con la administración de cafeína sola. Con la dosis clínicamente pertinente de 600 mg, simulaciones realizadas con modelos farmacocinéticos fisiológicos predijeron solo un débil efecto inhibitor por parte del ribociclib en los sustratos de la CYP1A2 (aumento del AUC inferior al doble).

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Medicamentos que son sustratos de transportadores

Evaluaciones *in vitro* indican que, en concentraciones de interés clínico, el ribociclib tiene poca capacidad para inhibir la actividad de los transportadores de sustancias P-gp, OAT1/3, OATP1B1/B3 y OCT1, pero puede inhibir la actividad de BCRP, OCT2, MATE1 y del BSEP humano a esas concentraciones.

### Interacciones del fármaco con alimentos

Kisqali puede administrarse con o sin alimentos.

En comparación con el estado de ayuno, la administración oral de una sola dosis de 600 mg de Kisqali en comprimidos recubiertos con una comida rica en grasas y calorías no afecta la velocidad ni el grado de absorción del ribociclib (cociente de medias geométricas [CMG] de la  $C_{max}$ : 1,00; IC del 90%: 0,898; 1,11; CMG del  $AUC_{0-\infty}$ : 1,06; IC del 90%: 1,01-1,12).

### Medicamentos que elevan el pH gástrico

El ribociclib es muy soluble a pH 4,5 o inferior y en medios de interés biológico (a pH 5,0 y 6,5). Aunque no se ha evaluado en un ensayo clínico la administración conjunta de Kisqali con medicamentos que pueden elevar el pH gástrico no se ha observado una alteración de la absorción del ribociclib en el análisis farmacocinético poblacional ni en las simulaciones con modelos farmacocinéticos fisiológicos.

### Interacciones previstas

Antiarrítmicos y otros medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT: Debe evitarse la administración simultánea de Kisqali con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT tales como los antiarrítmicos. Se evitará, pues, el uso simultáneo de antiarrítmicos (p. ej., amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina, sotalol) y cualquier otro medicamento que pueda prolongar el intervalo QT (p. ej., cloroquina, halofantrina, claritromicina, ciprofloxacino, levofloxacino, azitromicina, haloperidol, metadona, moxifloxacino, bepridil, pimozida, ondansetrón intravenoso). No se recomienda el uso de Kisqali en combinación con tamoxifeno.

### 3.4.1.9.      **CARDIOASPIRINA 100 MG TABLETA CUBIERTA ENTERICA** **CARDIOASPIRINA 81 mg TABLETA CUBIERTA ENTERICA**

Expediente    : 1983281 / 19959398

Radicado        :

20181210006 / 20191089594 / 20191090382

20181212322 / 20191089588 / 20191090378

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 15/05/2019  
Interesado : Bayer S.A.

**Composición:**

Cada tableta con cubierta entérica contiene 100mg de Ácido Acetilsalicílico

Cada tableta con cubierta entérica contiene 81mg de Ácido Acetilsalicílico

Forma farmacéutica: Tableta con cubierta entérica (gragea)

**Indicaciones:**

Para el expediente 1983281

Antiagregante plaquetario.

Para el expediente 19959398

Inhibidor de la agregación plaquetaria.

**Contraindicaciones:**

Para el expediente 1983281

El ácido acetilsalicílico no debe utilizarse en los casos siguientes:

" hipersensibilidad al ácido acetyl salicílico u otros salicilatos o aines o a cualquier otro componente del producto.

" broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.

" úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.

" discrasias sanguíneas, como hemofilia o hipoprotrombinemia.

" insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30ml/min).

" insuficiencia hepática severa.

" pacientes con mastocitosis pre existente, en quienes el ácido acetyl salicílico puede inducir reacciones de hipersensibilidad (incluyendo shock circulatorio con enrojecimiento, hipotensión, taquicardia y vómito).

" tratamiento concomitante con metotrexato a dosis de 15 mg/semana o superiores.

" tercer trimestre del embarazo, a dosis superiores de 100 mg/día.

" niños menores de 12 años no deben usar este producto bajo ninguna circunstancia.

Para el expediente 19959398

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acetyl salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa, discrasias sanguíneas, embarazo y lactancia, niños menores de 12 años no deben usar este producto bajo ninguna circunstancia. Insuficiencia renal grave (depuración

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de creatinina <30 ml/min). Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis mas bajas. Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019000888 y el Auto No. 2019000898 emitidos mediante Acta No. 18 de 2018, numeral 3.1.2.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir Versión 06 basada en CCDS 06 Octubre / 2018

Nuevas indicaciones:  
Antiagregante plaquetario

Como Antiagregante Plaquetario se recomienda su empleo específicamente en las siguientes patologías:

- Reducción del riesgo de mortalidad en pacientes con sospecha de infarto miocárdico agudo
- Reducción del riesgo de morbilidad y mortalidad en pacientes con infarto de miocardio previo
- Prevención secundaria de accidente cerebrovascular
- Reducción del riesgo de eventos isquémicos transitorios (AIT) y accidente cerebrovascular en pacientes con AIT
- Reducción del riesgo de morbilidad y mortalidad en pacientes con angina de pecho estable e inestable
- Prevención de trombo embolismo después de cirugía o intervención vascular, p. ej., angioplastia coronaria transluminal percutánea injerto de derivación coronaria (By pass), endarterectomía carotídea, derivaciones arteriovenosas
- Profilaxis de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar después de una inmovilización prolongada, por ejemplo, después de cirugía mayor.

Reducción del riesgo de un primer infarto de miocardio en adultos seleccionados (40-70 años) con factores de riesgo cardiovascular, p. ej., diabetes mellitus, hiperlipidemia, hipertensión arterial, obesidad, tabaquismo, edad avanzada

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Nueva dosificación

Dosis y método de administración

Método de administración

Para uso oral.

La comprimidos gastroresistentes se deben tomar preferiblemente antes de las comidas con abundantes líquidos. Los comprimidos gastroresistentes no deben triturarse, romperse o masticarse para asegurar una liberación al medio alcalino del intestino.

#### Dosis

Una tableta (100 mg) al día. Salvo otra recomendación médica.

Una tableta (81 mg) al día. Salvo otra recomendación médica.

Posología sugerida o recomendada de acuerdo con la casuística médica para las patologías mencionadas.

- Infarto agudo de miocardio: se administra una dosis inicial de 162 a 325 mg tan pronto como se sospecha el infarto al miocardio. La dosis de mantenimiento de 162 mg a 325 mg diarios se continúa durante 30 días postinfarto. Después de 30 días considerar terapia adicional para la prevención de infarto de miocardio recurrente. La dosis inicial de todas las formulaciones de comprimidos, incluyendo los gastroresistentes, que se utiliza para esta indicación debe triturarse o masticarse y tragarse para poder lograr una rápida absorción.
- Infarto de miocardio previo: 81 a 325 mg al día.
- Prevención secundaria de accidente cerebrovascular: 81 a 325 mg al día.
- En pacientes con AIT: 81 a 325 mg al día.
- En pacientes con angina de pecho estable e inestable: 81 a 325 mg al día.
- Prevención de tromboembolismo después de intervención o cirugía vascular: 81 a 325 mg al día. Profilaxis de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar: 81 a 200 mg al día ó 300 a 325 mg en días alternos

Reducción del riesgo de un primer infarto de miocardio: 81 a 100 mg al día ó 300 a 325 mg en días alterno

#### Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a Ácido Acetilsalicílico o AINEs. Úlcera péptica. Sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Pacientes con insuficiencia hepática severa. Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30mL/min). Pacientes con mastocitosis pre existente, en quienes el ácido acetyl salicílico puede inducir reacciones de hipersensibilidad (incluyendo shock circulatorio con enrojecimiento, hipotensión, taquicardia y vómito). Discrasias sanguíneas, como hemofilia o hipoprotrombinemia. Tercer trimestre del embarazo, a dosis superiores de 100 mg/día.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lactancia. Niños menores de 12 años NO DEBEN usar este producto bajo ninguna circunstancia

#### Nuevas precauciones y advertencias

Se sugiere utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Éste producto debe ser administrado bajo cuidadoso seguimiento médico en pacientes con deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa debido al riesgo de hemólisis.

El tratamiento concomitante con levotiroxina y salicilatos debe evitarse.

El alcohol puede incrementar el riesgo de lesión gastrointestinal cuando se toma con ASA. Por lo tanto, el alcohol se debe utilizar con precaución en pacientes que están tomando ASA.. La utilización de ácido acetilsalicílico en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día) puede provocar hemorragia gástrica.

Debe evitarse la administración de ácido acetilsalicílico antes o después de una extracción dental o intervención quirúrgica, siendo conveniente suspender su administración una semana antes de dichas intervenciones. Siempre que sea posible deberá evitarse el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan aumentar el riesgo de hemorragias, especialmente digestivas altas, tales como corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes. En el caso de que se juzgue necesario el tratamiento concomitante, éste deberá realizarse con precaución, advirtiendo al paciente de posibles signos y síntomas (melenas, hematemesis, hipotensión, sudoración fría, dolor abdominal, mareos) así como la necesidad de interrumpir el tratamiento y acudir inmediatamente al médico.

En los pacientes que recibieron concomitantemente Nicorandil y AINEs, incluidos los ASA, existe un mayor riesgo de complicaciones graves tal como ulceración gastrointestinal, perforación y hemorragia.

Se recomienda precaución en pacientes con hipertensión arterial y ancianos, sobre todo con insuficiencia renal, o que presenten niveles plasmáticos de albúmina reducidos, debido al riesgo de una toxicidad elevada.

Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas. Debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas. Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol. Manténgase fuera del alcance de los niños.

#### Nuevas interacciones

Medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia: existe un incremento del riesgo de hemorragia debido al efecto potencialmente aditivo. La administración concomitante de medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia debe realizarse con precaución.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Nicorandil:** en pacientes en tratamiento concomitante con nicorandil y AINEs incluyendo el ácido acetil salicílico, existe un incremento del riesgo de complicaciones graves como úlcera gastrointestinal, perforación y hemorragia.

**Otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs):** la administración simultánea de varios AINEs puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico. No se debe administrar concomitantemente ácido acetilsalicílico con otros AINEs. Datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. Sin embargo, las limitaciones de estos datos y las incertidumbres relacionadas con la extrapolación de los datos *ex vivo* con la situación clínica implica que no puede llegarse a conclusiones firmes sobre el uso habitual de ibuprofeno y se considera que es probable que no haya un efecto clínicamente relevante con el uso ocasional de ibuprofeno.

**Metamizol:** puede reducir el efecto del ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran concomitantemente. Por lo tanto, esta combinación se debe utilizar con precaución en pacientes que toman dosis bajas de ácido acetil salicílico para cardioprotección.

**Acetazolamida:** se recomienda precaución cuando se administran conjuntamente salicilatos con acetazolamida debido al aumento de riesgo de acidosis metabólica.

**Levotiroxina:** los salicilatos, especialmente a dosis mayores de 2,0 g/día pueden inhibir la unión de hormonas tiroideas a los transportadores de proteínas y de este modo dar lugar a un incremento inicial transitorio de hormonas tiroideas libres seguido de un descenso general de los niveles de hormonas tiroideas. Los niveles de hormona tiroidea se deben monitorizar.

**Vacuna de la varicela:** se recomienda que los pacientes no tomen salicilatos durante un intervalo de 6 semanas posteriores a recibir la vacuna de la varicela. Han ocurrido casos de síndrome de Reye después del uso de salicilatos durante infecciones por varicela. **Tenofovir:** la administración conjunta de fumarato de disoproxilo de tenofovir y AINEs puede incrementar el riesgo de insuficiencia renal.

**Corticoides:** la administración simultánea de ácido acetilsalicílico con corticoides puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico, por lo que no se recomienda su administración concomitante.

**Diuréticos:** los AINEs pueden ocasionar un fallo renal agudo, especialmente en pacientes deshidratados. En caso de que se administren de forma simultánea ácido acetilsalicílico y un diurético, es preciso asegurar una hidratación correcta del paciente y monitorizar la función renal al iniciar el tratamiento.

**Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina:** su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia en general y digestiva alta en particular, por lo que deben evitarse en lo posible su uso concomitante.

**Anticoagulantes orales:** su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda. Además los salicilatos desplazan a los anticoagulantes orales de los receptores de las proteínas plasmáticas. Debe evitarse la administración del ácido

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



acetilsalicílico en los pacientes que están recibiendo heparina, especialmente en presencia de trombocitopenia. Las interacciones conocidas del ácido acetilsalicílico con heparina y los derivados de la cumarina indican que deben administrarse estos agentes sólo en caso de no existir otra alternativa terapéutica. Si resulta imposible evitar una asociación de este tipo, se requiere una monitorización cuidadosa del INR.

Trombolíticos y antiagregantes plaquetarios: su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda.

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II: los AINES y antagonistas de la angiotensina II ejercen un efecto sinérgico en la reducción de la filtración glomerular, que puede ser exacerbado en caso de alteración de la función renal. La administración de esta combinación a pacientes ancianos o deshidratados, puede llevar a un fallo renal agudo por acción directa sobre la filtración glomerular. Se recomienda una monitorización de la función renal al iniciar el tratamiento así como una hidratación regular del paciente. Además, esta combinación puede reducir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, debido a la inhibición de prostaglandinas con efecto vasodilatador.

Otros antihipertensivos (Beta-bloqueadores): el tratamiento con AINES puede disminuir el efecto antihipertensivo de los Beta-bloqueadores debido a una inhibición de las prostaglandinas con efecto vasodilatador.

Insulina y sulfonilureas: la administración concomitante del ácido acetilsalicílico con insulina y sulfonilureas aumenta el efecto hipoglucemiantes de estas últimas. Ciclosporina: los AINES pueden aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina debido a efectos mediados por las prostaglandinas renales. Se recomienda una monitorización cuidadosa de la función renal, especialmente en pacientes ancianos.

Alcohol: El alcohol puede incrementar el riesgo de daño gastrointestinal cuando se toma junto con ácido acetilsalicílico. Por lo tanto en pacientes que toman ácido acetilsalicílico, el alcohol debe utilizarse con precaución. La administración conjunta de alcohol con ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de hemorragia digestiva.

Litio: se ha demostrado que los AINES disminuyen la excreción de litio, aumentando los niveles de litio en sangre, que pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de litio y AINES. Las concentraciones de litio en sangre deben ser cuidadosamente monitorizadas durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con ácido acetilsalicílico, en caso de que esta combinación sea necesaria.

Metotrexato: los AINES disminuyen la secreción tubular de metotrexato incrementando las concentraciones plasmáticas del mismo y por tanto su toxicidad. Por esta razón no se recomienda el uso concomitante con AINES en pacientes tratados con altas dosis de metotrexato. También deberá tenerse en cuenta el riesgo de interacción entre el metotrexato y los AINES en pacientes sometidos a bajas dosis de metotrexato, especialmente aquellos con la función renal alterada. En casos en que sea necesario el tratamiento combinado debería monitorizarse el hemograma y la función renal, especialmente los primeros días de tratamiento.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Uricosúricos:** la administración conjunta de ácido acetilsalicílico y uricosúricos (probenecid y sulfinpirazona), además de una disminución del efecto de estos últimos produce una disminución de la excreción del ácido acetilsalicílico alcanzándose niveles plasmáticos más altos.

**Antiácidos:** los antiácidos pueden aumentar la excreción renal de los salicilatos por alcalinización de la orina.

**Digoxina:** los AINES incrementan los niveles plasmáticos de digoxina que pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de digoxina y AINES. En caso de que su administración simultánea sea necesaria, deben de monitorizarse los niveles plasmáticos de digoxina durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con ácido acetilsalicílico.

**Barbitúricos:** el ácido acetilsalicílico aumenta las concentraciones plasmáticas de los barbitúricos.

**Zidovudina:**

El ácido acetilsalicílico puede aumentar las concentraciones plasmáticas de zidovudina al inhibir de forma competitiva la glucuronidación o directamente inhibiendo el metabolismo microsomal hepático. Se debe prestar especial atención a las posibles interacciones medicamentosas antes de utilizar ácido acetilsalicílico, particularmente en tratamiento crónico, combinado con zidovudina

**Ácido valproico:** la administración conjunta de salicilatos y ácido valproico puede dar lugar a un descenso de la unión a proteínas del ácido valproico e inhibir el metabolismo de ácido valproico ocasionando un incremento de los niveles séricos de ácido valproico libre y total.

**Fenitoína:** el ácido acetilsalicílico puede incrementar los niveles plasmáticos de fenitoína.

**Interferón Alfa:** El ácido acetilsalicílico disminuye la actividad del interferón-alfa.

**Vancomicina:** El ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de ototoxicidad de la vancomicina.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

**Nuevas indicaciones:**

**Antiagregante plaquetario**

**Como Antiagregante Plaquetario se recomienda su empleo específicamente en las siguientes patologías:**

- Reducción del riesgo de mortalidad en pacientes con infarto miocárdico agudo
- Reducción del riesgo de morbilidad y mortalidad en pacientes con infarto de miocardio previo
- Prevención secundaria de accidente cerebrovascular

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Reducción del riesgo de eventos isquémicos transitorios (AIT) y accidente cerebrovascular en pacientes con AIT
- Reducción del riesgo de morbilidad y mortalidad en pacientes con angina de pecho estable e inestable
- Prevención después de cirugía o intervención vascular en pacientes con: angioplastia coronaria transluminal percutánea injerto de derivación coronaria (By pass), endarterectomía carotídea

#### Nueva dosificación

##### Dosis y método de administración

##### Método de administración

Para uso oral.

La comprimidos gastroresistentes se deben tomar preferiblemente antes de las comidas con abundantes líquidos. Los comprimidos gastroresistentes no deben triturarse, romperse o masticarse para asegurar una liberación al medio alcalino del intestino.

##### Dosis

Una tableta (100 mg) al día. Salvo otra recomendación médica.

Una tableta (81 mg) al día. Salvo otra recomendación médica.

Posología sugerida o recomendada de acuerdo con la casuística médica para las patologías mencionadas.

- Infarto agudo de miocardio: se administra una dosis inicial de 162 a 325 mg tan pronto como se confirme el infarto al miocardio. La dosis de mantenimiento de 162 mg a 325 mg diarios se continúa durante 30 días postinfarto. Después de 30 días considerar terapia adicional para la prevención de infarto de miocardio recurrente. La dosis inicial de todas las formulaciones de comprimidos, incluyendo los gastrorresistentes, que se utiliza para esta indicación debe triturarse o masticarse y tragarse para poder lograr una rápida absorción.
- Infarto de miocardio previo: 81 a 325 mg al día.
- Prevención secundaria de accidente cerebrovascular: 81 a 325 mg al día.
- En pacientes con AIT: 81 a 325 mg al día.
- En pacientes con angina de pecho estable e inestable: 81 a 325 mg al día.
- Prevención de tromboembolismo después de intervención o cirugía vascular: 81 a 325 mg al día.

#### Nuevas contraindicaciones:

Acta No. 13 de 2019 SEMNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a Ácido Acetilsalicílico o AINEs. Úlcera péptica. Sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Pacientes con insuficiencia hepática severa. Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30mL/min). Pacientes con mastocitosis pre existente, en quienes el ácido acetil salicílico puede inducir reacciones de hipersensibilidad (incluyendo shock circulatorio con enrojecimiento, hipotensión, taquicardia y vómito). Discrasias sanguíneas, como hemofilia o hipoprotrombinemia. Tercer trimestre del embarazo, a dosis superiores de 100 mg/día. Lactancia. Niños menores de 12 años NO DEBEN usar este producto bajo ninguna circunstancia**

#### **Nuevas precauciones y advertencias**

**Se sugiere utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Éste producto debe ser administrado bajo cuidadoso seguimiento médico en pacientes con deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa debido al riesgo de hemólisis.**

**El tratamiento concomitante con levotiroxina y salicilatos debe evitarse.**

**El alcohol puede incrementar el riesgo de lesión gastrointestinal cuando se toma con ASA. Por lo tanto, el alcohol se debe utilizar con precaución en pacientes que están tomando ASA.. La utilización de ácido acetilsalicílico en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día) puede provocar hemorragia gástrica.**

**Debe evitarse la administración de ácido acetilsalicílico antes o después de una extracción dental o intervención quirúrgica, siendo conveniente suspender su administración una semana antes de dichas intervenciones. Siempre que sea posible deberá evitarse el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan aumentar el riesgo de hemorragias, especialmente digestivas altas, tales como corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes. En el caso de que se juzgue necesario el tratamiento concomitante, éste deberá realizarse con precaución, advirtiendo al paciente de posibles signos y síntomas (melenas, hematemesis, hipotensión, sudoración fría, dolor abdominal, mareos) así como la necesidad de interrumpir el tratamiento y acudir inmediatamente al médico.**

**En los pacientes que recibieron concomitantemente Nicorandil y AINEs, incluidos los ASA, existe un mayor riesgo de complicaciones graves tal como ulceración gastrointestinal, perforación y hemorragia.**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda precaución en pacientes con hipertensión arterial y ancianos, sobre todo con insuficiencia renal, o que presenten niveles plasmáticos de albúmina reducidos, debido al riesgo de una toxicidad elevada.

Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas. Debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas. Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol. Manténgase fuera del alcance de los niños.

#### Nuevas interacciones

**Medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia:** existe un incremento del riesgo de hemorragia debido al efecto potencialmente aditivo. La administración concomitante de medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia debe realizarse con precaución.

**Nicorandil:** en pacientes en tratamiento concomitante con nicorandil y AINEs incluyendo el ácido acetil salicílico, existe un incremento del riesgo de complicaciones graves como úlcera gastrointestinal, perforación y hemorragia.

**Otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs):** la administración simultánea de varios AINEs puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico. No se debe administrar concomitantemente ácido acetilsalicílico con otros AINEs. Datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. Sin embargo, las limitaciones de estos datos y las incertidumbres relacionadas con la extrapolación de los datos ex vivo con la situación clínica implica que no puede llegarse a conclusiones firmes sobre el uso habitual de ibuprofeno y se considera que es probable que no haya un efecto clínicamente relevante con el uso ocasional de ibuprofeno.

**Metamizol:** puede reducir el efecto del ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran concomitantemente. Por lo tanto, esta combinación se debe utilizar con precaución en pacientes que toman dosis bajas de ácido acetil salicílico para cardioprotección.

**Acetazolamida:** se recomienda precaución cuando se administran conjuntamente salicilatos con acetazolamida debido al aumento de riesgo de acidosis metabólica.

**Levotiroxina:** los salicilatos, especialmente a dosis mayores de 2,0 g/día pueden inhibir la unión de hormonas tiroideas a los transportadores de proteínas y de este modo dar lugar a un incremento inicial transitorio de hormonas tiroideas libres seguido de un descenso general de los niveles de hormonas tiroideas. Los niveles de hormona tiroidea se deben monitorizar.

**Vacuna de la varicela:** se recomienda que los pacientes no tomen salicilatos durante un intervalo de 6 semanas posteriores a recibir la vacuna de la varicela. Han ocurrido casos de síndrome de Reye después del uso de salicilatos durante infecciones por

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**varicela. Tenofovir:** la administración conjunta de fumarato de disoproxilo de tenofovir y AINES puede incrementar el riesgo de insuficiencia renal.

**Corticoides:** la administración simultánea de ácido acetilsalicílico con corticoides puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico, por lo que no se recomienda su administración concomitante.

**Diuréticos:** los AINES pueden ocasionar un fallo renal agudo, especialmente en pacientes deshidratados. En caso de que se administren de forma simultánea ácido acetilsalicílico y un diurético, es preciso asegurar una hidratación correcta del paciente y monitorizar la función renal al iniciar el tratamiento.

**Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina:** su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia en general y digestiva alta en particular, por lo que deben evitarse en lo posible su uso concomitante.

**Anticoagulantes orales:** su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda. Además los salicilatos desplazan a los anticoagulantes orales de los receptores de las proteínas plasmáticas. Debe evitarse la administración del ácido acetilsalicílico en los pacientes que están recibiendo heparina, especialmente en presencia de trombocitopenia. Las interacciones conocidas del ácido acetilsalicílico con heparina y los derivados de la cumarina indican que deben administrarse estos agentes sólo en caso de no existir otra alternativa terapéutica. Si resulta imposible evitar una asociación de este tipo, se requiere una monitorización cuidadosa del INR.

**Trombolíticos y antiagregantes plaquetarios:** su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda.

**Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II:** los AINES y antagonistas de la angiotensina II ejercen un efecto sinérgico en la reducción de la filtración glomerular, que puede ser exacerbado en caso de alteración de la función renal. La administración de esta combinación a pacientes ancianos o deshidratados, puede llevar a un fallo renal agudo por acción directa sobre la filtración glomerular. Se recomienda una monitorización de la función renal al iniciar el tratamiento así como una hidratación regular del paciente. Además, esta combinación puede reducir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, debido a la inhibición de prostaglandinas con efecto vasodilatador.

**Otros antihipertensivos (Beta-bloqueadores):** el tratamiento con AINES puede disminuir el efecto antihipertensivo de los Beta-bloqueadores debido a una inhibición de las prostaglandinas con efecto vasodilatador.

**Insulina y sulfonilureas:** la administración concomitante del ácido acetilsalicílico con insulina y sulfonilureas aumenta el efecto hipoglucemiantes de estas últimas.

**Ciclosporina:** los AINES pueden aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina debido a efectos mediados por las prostaglandinas renales. Se recomienda una monitorización cuidadosa de la función renal, especialmente en pacientes ancianos.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Alcohol:** El alcohol puede incrementar el riesgo de daño gastrointestinal cuando se toma junto con ácido acetilsalicílico. Por lo tanto en pacientes que toman ácido acetilsalicílico, el alcohol debe utilizarse con precaución. La administración conjunta de alcohol con ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de hemorragia digestiva.

**Litio:** se ha demostrado que los AINES disminuyen la excreción de litio, aumentando los niveles de litio en sangre, que pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de litio y AINES. Las concentraciones de litio en sangre deben ser cuidadosamente monitorizadas durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con ácido acetilsalicílico, en caso de que esta combinación sea necesaria.

**Metotrexato:** los AINES disminuyen la secreción tubular de metotrexato incrementando las concentraciones plasmáticas del mismo y por tanto su toxicidad. Por esta razón no se recomienda el uso concomitante con AINES en pacientes tratados con altas dosis de metotrexato. También deberá tenerse en cuenta el riesgo de interacción entre el metotrexato y los AINES en pacientes sometidos a bajas dosis de metotrexato, especialmente aquellos con la función renal alterada. En casos en que sea necesario el tratamiento combinado debería monitorizarse el hemograma y la función renal, especialmente los primeros días de tratamiento.

**Uricosúricos:** la administración conjunta de ácido acetilsalicílico y uricosúricos (probenecid y sulfipirazona), además de una disminución del efecto de estos últimos produce una disminución de la excreción del ácido acetilsalicílico alcanzándose niveles plasmáticos más altos.

**Antiácidos:** los antiácidos pueden aumentar la excreción renal de los salicilatos por alcalinización de la orina.

**Digoxina:** los AINES incrementan los niveles plasmáticos de digoxina que pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de digoxina y AINES. En caso de que su administración simultánea sea necesaria, deben de monitorizarse los niveles plasmáticos de digoxina durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con ácido acetilsalicílico.

**Barbitúricos:** el ácido acetilsalicílico aumenta las concentraciones plasmáticas de los barbitúricos.

**Zidovudina:**

El ácido acetilsalicílico puede aumentar las concentraciones plasmáticas de zidovudina al inhibir de forma competitiva la glucuronidación o directamente inhibiendo el metabolismo microsomal hepático. Se debe prestar especial atención a las posibles interacciones medicamentosas antes de utilizar ácido acetilsalicílico, particularmente en tratamiento crónico, combinado con zidovudina

**Ácido valproico:** la administración conjunta de salicilatos y ácido valproico puede dar lugar a un descenso de la unión a proteínas del ácido valproico e inhibir el metabolismo de ácido valproico ocasionando un incremento de los niveles séricos de ácido valproico libre y total.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Fenitoína:** el ácido acetilsalicílico puede incrementar los niveles plasmáticos de fenitoína.

**Interferón Alfa:** El ácido acetilsalicílico disminuye la actividad del interferón-alfa.

**Vancomicina:** El ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de ototoxicidad de la vancomicina.

Adicionalmente, la información para prescribir se debe ajustarse al presente concepto.

### 3.4.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

#### 3.4.2.1 LUCENTIS® 10 MG /ML SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 19977793  
Radicado : 20191103667  
Fecha : 31/05/2019  
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:  
Cada vial con 0,3mL contiene 2,3mg de Ranibizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Lucentis está indicado para el tratamiento de:

- la degeneración macular asociada a la edad (dmae) de tipo neovascular ("húmeda");
- la disfunción visual debida a neovascularización coroidea;
- la disfunción visual debida a neovascularización coroidea (nvc) secundaria a miopía patológica (mp);
- la disfunción visual debida a edema macular diabético (emd);
- la disfunción visual debida a edema macular secundario a oclusión de vena retiniana (ovr) (oclusión de rama venosa retiniana -orvr- u oclusión de la vena central de la retina -ovcr-).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Reacciones relacionadas con la inyección intravítrea

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las inyecciones intravítreas, como las de lucentis, se han asociado con endoftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarros retinianos y catarata traumática iatrogénica. Siempre que se administre lucentis se deben emplear técnicas asépticas adecuadas. Además, debe vigilarse a los pacientes durante la semana posterior a la inyección para poder administrar tratamiento temprano en caso de infección. Es preciso instruirlos para que notifiquen sin demora todo síntoma indicativo de endoftalmitis o cualquiera de los problemas mencionados.

Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular (pio) en los 60 minutos siguientes a la inyección de lucentis. También se han descrito aumentos sostenidos de la pio. Se deben vigilar la presión intraocular y la perfusión de la papila del nervio óptico y, en su caso, tratarlas adecuadamente.

#### Episodios tromboembólicos arteriales

Existe el riesgo de que se produzcan episodios tromboembólicos arteriales tras la administración intravítrea de inhibidores del vegf (factor de crecimiento del endotelio vascular). En los estudios de fase iii de la dmae neovascular, la frecuencia general de dichos episodios era similar en los pacientes tratados con ranibizumab y en los controles. La frecuencia de accidentes cerebrovasculares era numéricamente superior entre los pacientes tratados con 0,5 mg de ranibizumab respecto a los que recibieron 0,3 mg o a los controles, pero las diferencias no eran estadísticamente significativas. Dichas diferencias pueden ser mayores en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular, entre ellos los antecedentes personales de otro accidente cerebrovascular o de accidente isquémico transitorio. Por consiguiente, en estos pacientes, el médico debe valorar detenidamente si el tratamiento con lucentis es adecuado y si los beneficios previstos justifican claramente los riesgos.

#### Inmunogenia

Como todas las proteínas terapéuticas, lucentis tiene capacidad inmunógena.

#### Tratamiento bilateral

Los datos disponibles no indican que el tratamiento bilateral eleve el riesgo de reacciones adversas sistémicas.

#### Poblaciones de pacientes en las que los datos son limitados

No se ha estudiado el tratamiento con lucentis en pacientes con infecciones sistémicas en actividad ni en pacientes con trastornos oculares concurrentes tales como un desprendimiento de retina o un agujero macular.

#### Conducción y uso de máquinas

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El procedimiento terapéutico con lucentis puede inducir trastornos visuales pasajeros que pueden afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Los pacientes que experimenten signos de tales trastornos no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que dichos trastornos hayan desaparecido.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/ grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión de 4 de Diciembre de 2018 allegado mediante radicado No. 20191103667
- Información para prescribir Versión de 4 de Diciembre de 2018 allegado mediante radicado No. 20191103667
- Declaración sucinta Versión de 4 de Diciembre de 2018 allegado mediante radicado No. 20191103667

Nuevas indicaciones:

Lucentis está indicado para el tratamiento de:

- la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular («húmeda»);
- la disfunción visual debida a edema macular diabético (EMD);
- la retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) y la retinopatía diabética proliferativa (RDP) moderadamente severas o severas;
- la disfunción visual debida a edema macular secundario a oclusión de vena retiniana (OVR) (oclusión de rama venosa retiniana —ORVR— u oclusión de la vena central de la retina —OVCR—);
- la disfunción visual debida a neovascularización coroidea;
- la disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP).

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

Lucentis debe ser administrado por un oftalmólogo cualificado y con experiencia en inyecciones intravítreas.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de Lucentis es de 0,5 mg administrados como una única inyección intravítrea. Ello corresponde a un volumen de inyección de 0,05 ml. El intervalo entre dosis inyectadas en un mismo ojo no debe ser inferior a un mes.

#### Población destinataria general

Tratamiento de la DMAE neovascular («húmeda»), el EMD, la RDNP y la RDP moderadamente severas o severas, el edema macular secundario a OVR, la NVC y la NVC secundaria a MP

El tratamiento se inicia con una inyección al mes hasta que se alcance la máxima agudeza visual o no se observen signos de actividad de la enfermedad.

Posteriormente, los intervalos entre revisiones y entre tratamientos deberá determinarlos el médico y dependerán de la actividad de la enfermedad, evaluada según la agudeza visual o parámetros anatómicos.

El seguimiento de la actividad de la enfermedad puede consistir en exploraciones clínicas, pruebas funcionales o exploraciones con técnicas de diagnóstico por la imagen (como la tomografía de coherencia óptica —TCO— o la angiofluoresceingrafía —AF—).

Si se está tratando a los pacientes según una pauta de prolongación escalonada del intervalo entre tratamientos (o «pauta TAE», del inglés *treat-and-extend regimen*), se puede ampliar dicho intervalo hasta que se observen de nuevo signos de actividad de la enfermedad o de disfunción visual. El intervalo entre tratamientos debe prolongarse dos semanas más cada vez en el caso de la DMAE neovascular y la OVCR, y un mes más cada vez en el caso del EMD y la ORVR. Si vuelve a haber signos de actividad de la enfermedad, se acortará debidamente.

El tratamiento de la disfunción visual debida a NVC se determinará para cada paciente en particular según la actividad de la enfermedad. En el tratamiento de la disfunción visual debida a NVC secundaria a MP, muchos pacientes pueden necesitar solo una o dos inyecciones durante el primer año, mientras que otros pueden requerir tratamientos más frecuentes.

#### Lucentis y fotocoagulación con láser en el EMD y la ORVR

Lucentis se ha utilizado junto con la fotocoagulación con láser en ensayos clínicos. Cuando se administra Lucentis el mismo día que la fotocoagulación con láser, debe inyectarse al menos 30 minutos después de esta. Se puede administrar Lucentis a pacientes que hayan sido tratados anteriormente con fotocoagulación con láser.

#### Poblaciones especiales

##### Disfunción renal

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

#### Disfunción hepática

No se ha estudiado la administración de Lucentis en pacientes con disfunción hepática. Aun así, dado que la exposición sistémica es insignificante, no se considera necesario adoptar medidas especiales en esta población.

#### Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se recomienda en uso de Lucentis en los niños y adolescentes porque los datos de seguridad y eficacia en estas subpoblaciones son insuficientes. Se dispone de datos limitados sobre pacientes adolescentes de entre 12 y 17 años con disfunción visual debida a NVC.

#### Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

#### Modo de administración

Como con todos los medicamentos que se administran por vía parenteral, antes de administrar Lucentis se debe comprobar visualmente que no contiene partículas ni ha sufrido cambios de color.

La inyección debe realizarse en condiciones de asepsia, lo que comprende la antisepsia quirúrgica de las manos, el uso de guantes estériles, un campo estéril y un blefarostato estéril (o equivalente). Como medida de precaución, es preciso disponer de material para realizar una paracentesis estéril. Antes de administrar la inyección intravítrea deben considerarse detenidamente los antecedentes personales del paciente en lo relativo a reacciones de hipersensibilidad. Asimismo, antes de la inyección deben aplicarse una anestesia adecuada y un microbicida tópico de amplio espectro para desinfectar la piel de la región periorcular, los párpados y la superficie ocular.

Se debe introducir la aguja de inyección en la cámara vítrea, entre 3,5 y 4,0 mm por detrás del limbo esclerocorneal, evitando el meridiano horizontal y dirigiéndola hacia el centro del globo ocular. Posteriormente se inyecta el volumen de 0,05 ml; las ulteriores inyecciones se aplicarán cada vez en un meridiano escleral distinto.

#### Nuevas reacciones adversas:

##### Resumen del perfil toxicológico

##### Población con DMAE neovascular («húmeda»)

En el conjunto de los tres estudios comparativos de fase III (FVF2598g [MARINA], FVF2587g [ANCHOR] y FVF3192g [PIER]), la población de análisis de la seguridad se componía de 1315 pacientes, con una exposición al Lucentis de 24 meses, de los que 440 recibieron la dosis recomendada de 0,5 mg.

Acta No. 13 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Entre los eventos adversos graves relacionados con el procedimiento de inyección se registraron endoftalmítis, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarro retiniano y catarata por traumatismo yatrógeno.

Otros eventos oculares graves observados en pacientes tratados con Lucentis son la inflamación intraocular y la presión intraocular elevada.

Los eventos adversos que se enumeran a continuación (Tabla 1) sucedieron con una frecuencia mayor (diferencia de 2 o más puntos porcentuales) entre los pacientes que recibieron tratamiento con 0,5 mg de ranibizumab (Lucentis) que entre los que recibieron el tratamiento de control según los datos agrupados de los tres estudios comparativos de fase III en la DMAE neovascular. Por consiguiente, se han considerado posibles reacciones adversas al medicamento. Los datos de seguridad expuestos a continuación incluyen también todos los eventos adversos que se registraron en los 440 pacientes con DMAE neovascular tratados con la dosis de 0,5 mg de Lucentis y de los que se sospechó que estaban al menos potencialmente relacionados con el procedimiento de inyección o con el medicamento.

#### Población con EMD

Se estudió la seguridad de Lucentis en un ensayo de un año comparativo con tratamiento simulado (RESOLVE) y en un ensayo de un año comparativo con fotocoagulación con láser (RESTORE), llevados a cabo, respectivamente, en 102 y 235 pacientes con disfunción visual por EMD tratados con ranibizumab. El evento de infección urinaria, incluido en la categoría de «frecuente», cumplía los criterios para ser considerado una de las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 1; por lo demás, en los ensayos RESOLVE y RESTORE se notificaron eventos oculares y extraoculares de frecuencia y severidad similares a las de los observados en los ensayos en pacientes con DMAE neovascular.

#### Población con RD

Se estudió la seguridad de Lucentis durante un máximo de 24 meses en el Protocolo S y en los ensayos clínicos RESTORE, REVEAL y REFINE, que comprendían 395 pacientes con RDNP o RDP moderadamente severas o severas tratados con ranibizumab. Los eventos oculares y extraoculares observados concordaban con los previsibles en una población de pacientes diabéticos con RD o se notificaron con una frecuencia y un grado de severidad similares a los de los eventos observados en anteriores ensayos clínicos con Lucentis.

#### Población con OVR

Se estudió la seguridad de Lucentis en dos ensayos de 12 meses de duración (BRAVO y CRUISE) llevados a cabo, respectivamente, en 264 y 261 pacientes que recibieron ranibizumab por presentar disfunción visual debida a edema macular secundario a ORVR y a OVCR, respectivamente. En los ensayos BRAVO y CRUISE se notificaron eventos oculares y

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



extraoculares de frecuencia y severidad similares a las de los observados en los ensayos en pacientes con DMAE neovascular.

#### Población con NVC

Se estudió la seguridad de Lucentis en un ensayo clínico de 12 meses de duración (MINERVA) en el que participaron 171 pacientes que recibieron ranibizumab por presentar disfunción visual debida a NVC. En estos pacientes, el perfil toxicológico concordaba con el observado en anteriores ensayos clínicos de Lucentis.

#### Población con MP

Se estudió la seguridad de Lucentis en un ensayo clínico de 12 meses de duración (RADIANCE) en el que participaron 224 pacientes que recibieron ranibizumab por presentar disfunción visual por NVC secundaria a MP. En este ensayo se notificaron eventos oculares y extraoculares de frecuencia y severidad similares a las de los observados en los ensayos en pacientes con DMAE neovascular.

#### Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se citan según la clasificación de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA. En cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muy rara ( $< 1/10\ 000$ ).

Tabla 1.

Reacciones adversas en los ensayos clínicos

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Tabla 1 Reacciones adversas en los ensayos clínicos**

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Muy frecuente	Nasofaringitis
Frecuente	Influenza (gripe), infección del tracto urinario*
<b>Trastornos de la sangre y el sistema linfático</b>	
Frecuente	Anemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuente	Ansiedad
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuente	Cefalea
Frecuente	Ictus
<b>Trastornos oculares</b>	
Muy frecuentes	Inflamación intraocular, vitritis, desprendimiento de vítreo, hemorragia retiniana, deterioro visual, dolor ocular, cuerpos flotantes en vítreo, hemorragia conjuntival, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, lagrimeo aumentado, blefaritis, ojo seco, hiperemia ocular, prurito ocular.
Frecuentes	Degeneración retiniana, trastorno retiniano, desprendimiento de retina, desgarro retiniano, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, desgarro del epitelio pigmentario de la retina, agudeza visual disminuida, hemorragia vítrea, trastorno del vítreo, uveítis, iritis, iridociclitis, catarata, catarata subcapsular, opacificación de la cápsula posterior, queratitis punteada, abrasión corneal, exudado proteínico (flare) en la cámara anterior, visión borrosa, hemorragia en la zona de inyección, hemorragia ocular, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, secreción ocular, fotopsia, fotofobia, molestia ocular, edema palpebral, dolor palpebral, hiperemia conjuntival.
Infrecuentes	Ceguera, endoftalmítis, hipopión, hipema, queratopatía, adherencias del iris, depósitos corneales, edema corneal, estrias corneales, dolor en la zona de inyección, irritación de la zona de inyección, sensación anormal en el ojo, irritación palpebral.
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuente	Tos
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuente	Náuseas
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes	Reacciones alérgicas (erupción, urticaria, prurito, eritema)
<b>Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo</b>	
Muy frecuente	Artralgia
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Muy frecuente	Presión intraocular aumentada

\*Solo se observó en la población con EMD.

En un metanálisis de los datos de seguridad combinados de ensayos mundiales aleatorizados y con doble enmascaramiento que habían concluido, se observó una mayor incidencia de infecciones o inflamaciones no graves de heridas extraoculares entre los pacientes con EMD que recibieron 0,5 mg de ranibizumab (1,85/100 años-paciente) que entre los del grupo de control (0,27/100 años-paciente). Se desconoce la relación con el ranibizumab.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



considera que el interesado debe allegar información clínica adicional en la indicación de retinopatía diabética no proliferativa, dado que lo allegado no sustenta la nueva indicación solicitada especialmente en lo relacionado a la retinopatía diabética no proliferativa (Protocolo S).

### 3.4.2.2 VICTOZA® 6mg/ml

Expediente : 20028798  
Radicado : 20191103734  
Fecha : 31/05/2019  
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S.

Composición:  
Cada mL contiene 6mg de Liraglutida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Nuevas indicaciones:

Liraglutida está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para lograr un control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2. Liraglutida está indicado para una administración una vez al día:

- tratamiento en monoterapia o combinado con uno o más antidiabéticos orales (metformina, sulfonilureas o tiazolidinediona) cuando el tratamiento con metformina no consigue un control glucémico adecuado.
- tratamiento combinado con insulina en pacientes que no logran un adecuado control glucémico, con liraglutida y metformina
- para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular acompañado de otras medidas que reduzcan el riesgo cardiovascular. Sin embargo, no se ha demostrado la eficacia de liraglutida para reducir el riesgo de infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a otro de sus componentes

Nuevas precauciones y advertencias:

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Victoza® no se debe administrar a pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Victoza® no es un sustituto de la insulina

No existe experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de clase iv según la new york heart association (nyha) y, por lo tanto, el uso de liraglutida no se recomienda en estos pacientes.

Existe poca experiencia en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesia diabética. No se recomienda la administración de victoza® en estos pacientes debido a que se asocia con reacciones adversas gastrointestinales transitorias, incluidos náuseas, vómito y diarrea.

#### Pancreatitis aguda

El uso de agonistas del receptor de glp-1 (como este producto) se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se notificaron casos de pancreatitis aguda en estudios clínicos y en el uso comercial. Antes de iniciar el tratamiento es necesario preguntar al paciente acerca de enfermedades pancreáticas previas, cálculos biliares, alcoholismo o hipertrigliceridemia severa, ya que estos pueden ser factores desencadenantes de pancreatitis. Se debe extremar la precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda como: dolor abdominal grave y persistente. El dolor se puede extender desde el estómago o el abdomen hacia la espalda y estar acompañado o no de vómitos. Si se sospecha de pancreatitis, se debe discontinuar el tratamiento con victoza®; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reanudar victoza®. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones en enzimas pancreáticas por sí solas no son un factor predictivo de pancreatitis aguda

#### Enfermedad tiroidea

Se han notificado reacciones adversas tiroideas en estudios clínicos como bocio en particular en pacientes con enfermedad preexistente tiroidea; por consiguiente, victoza® se debe administrar con precaución en estos pacientes.

#### Hipoglucemia

Los pacientes que reciben victoza® en combinación con una sulfonilurea o una insulina pueden presentar un aumento en el riesgo de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede disminuir, reduciendo la dosis de la sulfonilurea o la insulina.

#### Deshidratación

Se han informado casos de signos y síntomas de deshidratación, incluidos insuficiencia renal e insuficiencia renal aguda en pacientes tratados con victoza®. Los pacientes tratados con

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



victoza® deben conocer el posible riesgo de deshidratación por los efectos secundarios gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la disminución de líquidos.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/ grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 24 allegado mediante radicado No. 20191103734
- Información para prescribir versión 24 allegado mediante radicado No. 20191103734

Nuevas indicaciones:

Liraglutida está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para lograr un control glucémico en adultos, adolescentes y niños a partir de los 10 años con diabetes mellitus tipo 2. Liraglutida está indicado para una administración una vez al día:

- Tratamiento en monoterapia o combinado con uno o más antidiabéticos orales (metformina, sulfonilureas inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SLGT2i) o tiazolidinediona) cuando el tratamiento con metformina no ofrece un control glucémico adecuado.
- Tratamiento combinado con insulina en pacientes que no logran un adecuado control glucémico, con Liraglutida y metformina
- Para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular acompañado de otras medidas que reduzcan el riesgo cardiovascular. Sin embargo, no se ha demostrado la eficacia de liraglutida para reducir el riesgo de infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Nueva dosificación / grupo etario

Posología

A fin de mejorar la tolerabilidad gastrointestinal, la dosis inicial de Victoza® es 0.6 mg una vez al día. Luego de por lo menos una semana, la dosis debe aumentar a 1.2 mg. Se espera que algunos pacientes se beneficien de un aumento en la dosis de 1.2 mg a 1.8 mg; así, en función de la respuesta clínica, al menos una semana después, se puede aumentar la dosis a 1.8 mg para lograr un mejor control glucémico. No se recomiendan dosis diarias superiores a 1.8 mg.

Victoza® puede administrarse en combinación con un hipoglucemiante, y no se requieren ajustes en la dosis de metformina, tiazolidinediona ni SGLT2i.

Cuando se adiciona Victoza® a una sulfonilurea o insulina, se debe considerar la reducción de la dosis de sulfonilurea o insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No es necesario realizar un auto-monitoreo de la glucosa plasmática para ajustar la dosis de Victoza®. Sin embargo, al iniciar el tratamiento con Victoza® en combinación con una sulfonilurea o una insulina, el monitoreo de la glucosa plasmática puede ser necesario para ajustar la dosis de la sulfonilurea o de la insulina.

**Poblaciones especiales**

**Adultos mayores (≥65 años)**

No se requiere un ajuste de dosis en función de la edad.

**Pacientes con insuficiencia renal**

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa. No existe experiencia terapéutica en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal y por consiguiente Victoza® no se recomienda para estos pacientes

**Pacientes con insuficiencia hepática**

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática

**Niños y adolescentes**

No se requiere ajuste de dosis para adolescentes o niños a partir de los 10 años. No se dispone de datos de niños menores de 10 años.

**Nuevas reacciones adversas:**

**Descripción de reacciones adversas seleccionadas**

**Hipoglucemia**

La mayoría de los episodios de hipoglucemia confirmada en estudios clínicos fueron leves.

No se observaron episodios de hipoglucemia severa en el estudio con Victoza® en monoterapia. Es poco frecuente que se produzca una hipoglucemia severa y esta se ha observado cuando Victoza® se combina con una sulfonilurea (0.02 eventos/sujetos-año). Se observaron muy pocos episodios (0.001 eventos/sujetos-año) con la administración de Victoza® en combinación con agentes diferentes a sulfonilureas. En el estudio LEADER®, los episodios hipoglucémicos severos fueron referidos en menor frecuencia con liraglutida, en comparación con placebo (1.0 frente a 1.5 eventos por 100 sujetos-año; razón de tasas estimada 0.69 [0.51 to 0.93]).

En los pacientes tratados con insulina premezclada al inicio y al menos durante las siguientes 26 semanas, la tasa de hipoglucemia severa tanto para la liraglutida como para el placebo fue de 2.2 eventos por 100 paciente años de exposición.

Cuando se añadió insulina detemir a Victoza® 1.8 mg y metformina, no se observaron eventos hipoglucémicos severos. La tasa de episodios hipoglucémicos menores fue de 0.228 eventos por sujetos-año. En los grupos comparativos tratados con Victoza® 1.8 mg y metformina, las tasas de eventos hipoglucémicos menores fueron de 0.034 y 0.115 eventos por sujetos-año, respectivamente.

La siguiente tabla presenta la incidencia como la proporción de pacientes que experimentan al menos un episodio hipoglucémico confirmado.

Tabla 2. Hipoglucemia en estudios clínicos controlados a largo plazo de Victoza® en monoterapia o en combinación con antidiabéticos orales

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Número de episodios dividido por años de exposición por persona	
Monoterapia	Liraglutida	placebo + sulfonilurea
(estudio de 52 semanas)	0.27	1.70
Combinación con metformina	liraglutida + metformina	metformina + sulfonilurea
(estudio de 26 semanas)	0.05	0.87
Combinación con una sulfonilurea	liraglutida + sulfonilurea	sulfonilurea + tiazolidinediona
(estudio de 26 semanas)	0.43	0.14
Combinación con metformina + tiazolidinediona	liraglutida + metformina + tiazolidinediona	placebo + metformina + tiazolidinediona
(estudio de 26 semanas)	0.50	0.18
Combinación con metformina + sulfonilurea	liraglutida + metformina + sulfonilurea	insulina glargina + metformina + sulfonilurea
(estudio de 26 semanas)	1.21	1.33
Combinación con SGLT2i ± metformina	Liraglutida + SGLT2i ± metformina	Placebo + SGLT2i ± metformina
	0.05	0.06
Niños y adolescentes (10-17 años)	Liraglutida + metformina ± placebo	Placebo + metformina ± insulina

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(estudio de 26 semanas)	0.58	0.29
-------------------------	------	------

### Reacciones adversas gastrointestinales

La mayoría de episodios de náuseas fueron leves a moderados, transitorios y en muy pocos casos provocaron la suspensión del tratamiento (Figura 1)

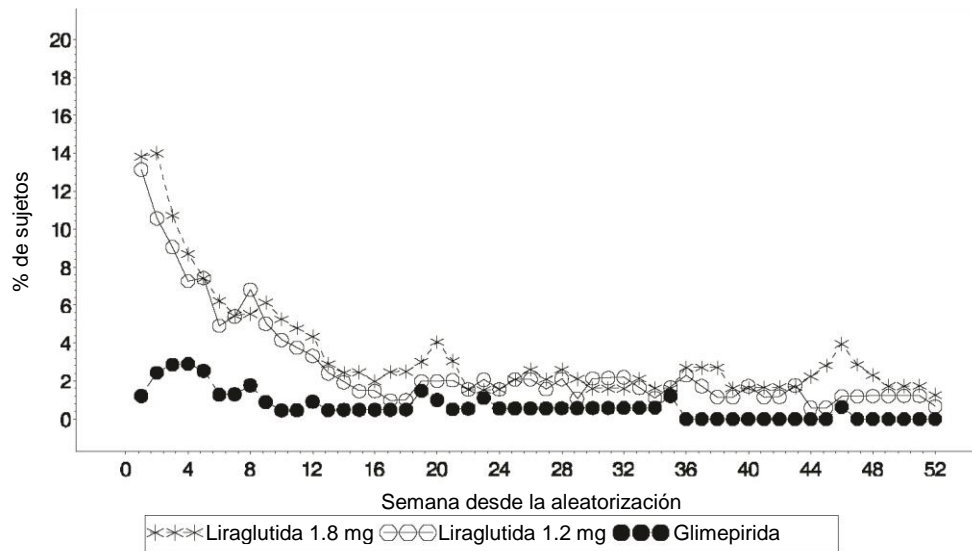


Figura 1 Porcentaje de pacientes que notificaron reacciones adversas de náuseas - estudio a largo plazo

Se notificó al menos un episodio de náuseas en el 20.7% de los pacientes tratados con Victoza® en combinación con metformina y en el 9.1% en combinación con una sulfonilurea. Se notificó al menos un episodio de diarrea en el 12.6% de los pacientes tratados con Victoza® en combinación con metformina y en el 7.9% en combinación con una sulfonilurea. La incidencia de retiro por reacciones adversas fue del 7.8% para los pacientes tratados con Victoza® y del 3.4% para los pacientes tratados con el comparador en los estudios clínicos controlados a largo plazo (26 semanas o más). Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron el retiro en los pacientes tratados con Victoza® fueron náuseas (2.8% de pacientes) y vómito (1.5%).

Los pacientes >70 años pueden experimentar más efectos gastrointestinales al recibir el tratamiento con Victoza®. Los pacientes con insuficiencia renal leve y moderada (aclaramiento de creatinina 60–90 ml/min y 30–59 ml/min, respectivamente) pueden experimentar más efectos gastrointestinales al recibir tratamiento con Victoza®.

Colelitiasis y colecistitis:

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han informado pocos casos de colelitiasis (0.4%) y colecistitis (0.1%) en estudios clínicos en fase 3a controlados, con Victoza®. En el estudio LEADER®, la frecuencia de colelitiasis y colecistitis fue de 1.5% y 1.1% para liraglutida, y de 1.1% y 0.7% para placebo, respectivamente.

#### Reacciones en el sitio de la inyección

Se han notificado reacciones en el sitio de inyección en aproximadamente 2% de los pacientes tratados con Victoza® en estudios clínicos controlados a largo plazo (26 semanas o más). La mayoría de estas reacciones fueron leves.

#### Pancreatitis

Se han notificado pocos casos de pancreatitis aguda (<0.2%) de durante los estudios clínicos fase 3 a largo plazo, controlados, con Victoza®. La pancreatitis también fue notificada en el uso comercializado. En el estudio LEADER®, la frecuencia de pancreatitis aguda confirmada por adjudicación fue de 0.4% para liraglutida y de 0.5% para placebo, respectivamente.

#### Reacciones alérgicas

Se han notificado algunas reacciones alérgicas, incluidos la urticaria, el sarpullido y el prurito, en el uso comercializado de Victoza®.

Se han informado pocos casos de reacciones anafilácticas con síntomas adicionales, como hipotensión, palpitaciones, disnea y edema en el uso comercializado de Victoza®.

#### Población pediátrica

En general, la frecuencia, así como el tipo y la severidad de las reacciones adversas observadas en los adolescentes y los niños a partir de los 10 años fueron similares a los de la población adulta.

La tasa de episodios hipoglucémicos confirmados fue mayor con la liraglutida (0.58 eventos/paciente año) que comparado con placebo (0.29 eventos/paciente año). No se presenciaron episodios hipoglucémicos severos en el grupo de tratamiento con liraglutida.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

#### Nuevas indicaciones:

**Liraglutida está indicado en asociación con metformina como complemento de la dieta y el ejercicio para lograr un control glucémico en niños con diabetes mellitus tipo 2 a partir de los 10 años de edad que no han respondido a metformina en monoterapia**

**Liraglutida está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para lograr un control glucémico en adultos en monoterapia o combinado con uno o más antidiabéticos orales (metformina, sulfonilureas inhibidores del cotransportador sodio-**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



glucosa tipo 2 (SGLT2i) o tiazolidinediona) cuando el tratamiento con metformina no ofrece un control glucémico adecuado.

- Tratamiento combinado con insulina en pacientes que no logran un adecuado control glucémico, con Liraglutida y metformina

- Para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular acompañado de otras medidas que reduzcan el riesgo cardiovascular. Sin embargo, no se ha demostrado la eficacia de liraglutida para reducir el riesgo de infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

#### Nueva dosificación / grupo etario

##### Posología

A fin de mejorar la tolerabilidad gastrointestinal, la dosis inicial de Victoza® es 0.6 mg una vez al día. Luego de por lo menos una semana, la dosis debe aumentar a 1.2 mg. Se espera que algunos pacientes se beneficien de un aumento en la dosis de 1.2 mg a 1.8 mg; así, en función de la respuesta clínica, al menos una semana después, se puede aumentar la dosis a 1.8 mg para lograr un mejor control glucémico. No se recomiendan dosis diarias superiores a 1.8 mg.

Victoza® puede administrarse en combinación con un hipoglucemiante, y no se requieren ajustes en la dosis de metformina, tiazolidinediona ni SGLT2i.

Cuando se adiciona Victoza® a una sulfonilurea o insulina, se debe considerar la reducción de la dosis de sulfonilurea o insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia.

No es necesario realizar un auto-monitoreo de la glucosa plasmática para ajustar la dosis de Victoza®. Sin embargo, al iniciar el tratamiento con Victoza® en combinación con una sulfonilurea o una insulina, el monitoreo de la glucosa plasmática puede ser necesario para ajustar la dosis de la sulfonilurea o de la insulina.

##### Poblaciones especiales

###### Adultos mayores (≥65 años)

No se requiere un ajuste de dosis en función de la edad.

###### Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa. No existe experiencia terapéutica en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal y por consiguiente Victoza® no se recomienda para estos pacientes

###### Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática

###### Niños y adolescentes

No se requiere ajuste de dosis para adolescentes o niños a partir de los 10 años. No se dispone de datos de niños menores de 10 años.

#### Nuevas reacciones adversas:

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### Hipoglucemia

La mayoría de los episodios de hipoglucemia confirmada en estudios clínicos fueron leves.

No se observaron episodios de hipoglucemia severa en el estudio con Victoza® en monoterapia. Es poco frecuente que se produzca una hipoglucemia severa y esta se ha observado cuando Victoza® se combina con una sulfonilurea (0.02 eventos/sujetos-año). Se observaron muy pocos episodios (0.001 eventos/sujetos-año) con la administración de Victoza® en combinación con agentes diferentes a sulfonilureas. En el estudio LEADER®, los episodios hipoglucémicos severos fueron referidos en menor frecuencia con liraglutida, en comparación con placebo (1.0 frente a 1.5 eventos por 100 sujetos-año; razón de tasas estimada 0.69 [0.51 to 0.93]).

En los pacientes tratados con insulina premezclada al inicio y al menos durante las siguientes 26 semanas, la tasa de hipoglucemia severa tanto para la liraglutida como para el placebo fue de 2.2 eventos por 100 paciente años de exposición.

Cuando se añadió insulina detemir a Victoza® 1.8 mg y metformina, no se observaron eventos hipoglucémicos severos. La tasa de episodios hipoglucémicos menores fue de 0.228 eventos por sujetos-año. En los grupos comparativos tratados con Victoza® 1.8 mg y metformina, las tasas de eventos hipoglucémicos menores fueron de 0.034 y 0.115 eventos por sujetos-año, respectivamente.

La siguiente tabla presenta la incidencia como la proporción de pacientes que experimentan al menos un episodio hipoglucémico confirmado.

Tabla 2. Hipoglucemia en estudios clínicos controlados a largo plazo de Victoza® en monoterapia o en combinación con antidiabéticos orales

	Número de episodios dividido por años de exposición por persona	
<b>Monoterapia</b>	<b>Liraglutida</b>	<b>placebo + sulfonilurea</b>
<b>(estudio de 52 semanas)</b>	<b>0.27</b>	<b>1.70</b>
<b>Combinación con metformina</b>	<b>liraglutida + metformina</b>	<b>metformina + sulfonilurea</b>
<b>(estudio de 26 semanas)</b>	<b>0.05</b>	<b>0.87</b>
<b>Combinación con una sulfonilurea</b>	<b>liraglutida + sulfonilurea</b>	<b>sulfonilurea + tiazolidinediona</b>
<b>(estudio de 26 semanas)</b>	<b>0.43</b>	<b>0.14</b>

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

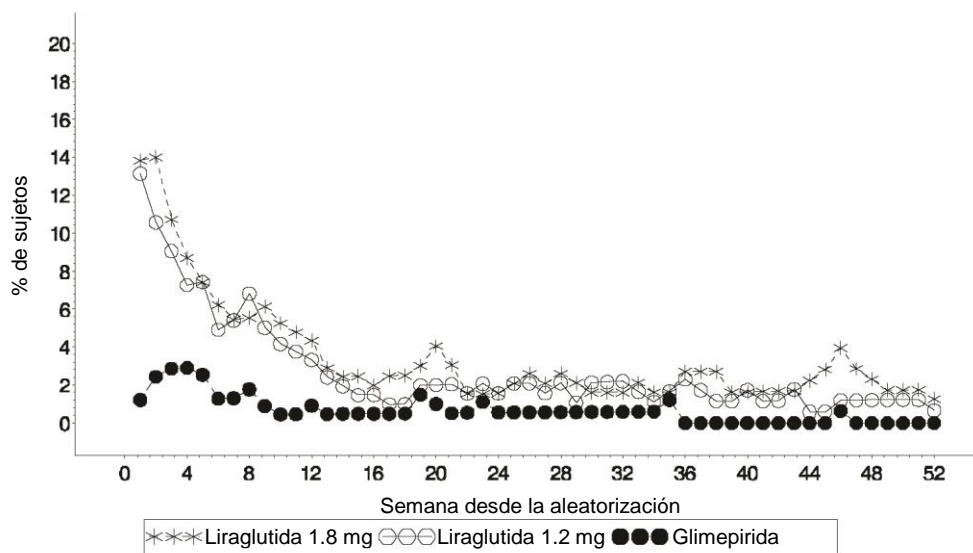


<b>Combinación con metformina + tiazolidinediona</b>	<b>liraglutida + metformina + tiazolidinediona</b>	<b>placebo + metformina + tiazolidinediona</b>
<b>(estudio de 26 semanas)</b>	<b>0.50</b>	<b>0.18</b>
<b>Combinación con metformina + sulfonilurea</b>	<b>liraglutida + metformina + sulfonilurea</b>	<b>insulina glargina + metformina + sulfonilurea</b>
<b>(estudio de 26 semanas)</b>	<b>1.21</b>	<b>1.33</b>
<b>Combinación con SGLT2i ± metformina</b>	<b>Liraglutida + SGLT2i ± metformina</b>	<b>Placebo + SGLT2i ± metformina</b>
	<b>0.05</b>	<b>0.06</b>
<b>Niños y adolescentes (10-17 años)</b>	<b>Liraglutida + metformina ± placebo</b>	<b>Placebo + metformina ± insulina</b>
<b>(estudio de 26 semanas)</b>	<b>0.58</b>	<b>0.29</b>

### Reacciones adversas gastrointestinales

La mayoría de episodios de náuseas fueron leves a moderados, transitorios y en muy pocos casos provocaron la suspensión del tratamiento (Figura 1)

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Figura 1** Porcentaje de pacientes que notificaron reacciones adversas de náuseas - estudio a largo plazo

Se notificó al menos un episodio de náuseas en el 20.7% de los pacientes tratados con Victoza® en combinación con metformina y en el 9.1% en combinación con una sulfonilurea. Se notificó al menos un episodio de diarrea en el 12.6% de los pacientes tratados con Victoza® en combinación con metformina y en el 7.9% en combinación con una sulfonilurea.

La incidencia de retiro por reacciones adversas fue del 7.8% para los pacientes tratados con Victoza® y del 3.4% para los pacientes tratados con el comparador en los estudios clínicos controlados a largo plazo (26 semanas o más). Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron el retiro en los pacientes tratados con Victoza® fueron náuseas (2.8% de pacientes) y vómito (1.5%).

Los pacientes >70 años pueden experimentar más efectos gastrointestinales al recibir el tratamiento con Victoza®. Los pacientes con insuficiencia renal leve y moderada (aclaramiento de creatinina 60–90 ml/min y 30–59 ml/min, respectivamente) pueden experimentar más efectos gastrointestinales al recibir tratamiento con Victoza®.

**Colelitiasis y colecistitis:**

Se han informado pocos casos de colestiasis (0.4%) y colecistitis (0.1%) en estudios clínicos en fase 3a controlados, con Victoza®. En el estudio LEADER®, la frecuencia de colestiasis y colecistitis fue de 1.5% y 1.1% para liraglutida, y de 1.1% y 0.7% para placebo, respectivamente.

**Reacciones en el sitio de la inyección**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado reacciones en el sitio de inyección en aproximadamente 2% de los pacientes tratados con Victoza® en estudios clínicos controlados a largo plazo (26 semanas o más). La mayoría de estas reacciones fueron leves.

#### **Pancreatitis**

Se han notificado pocos casos de pancreatitis aguda (<0.2%) de durante los estudios clínicos fase 3 a largo plazo, controlados, con Victoza®. La pancreatitis también fue notificada en el uso comercializado. En el estudio LEADER®, la frecuencia de pancreatitis aguda confirmada por adjudicación fue de 0.4% para liraglutida y de 0.5% para placebo, respectivamente.

#### **Reacciones alérgicas**

Se han notificado algunas reacciones alérgicas, incluidos la urticaria, el sarpullido y el prurito, en el uso comercializado de Victoza®.

Se han informado pocos casos de reacciones anafilácticas con síntomas adicionales, como hipotensión, palpitaciones, disnea y edema en el uso comercializado de Victoza®.

#### **Población pediátrica**

En general, la frecuencia, así como el tipo y la severidad de las reacciones adversas observadas en los adolescentes y los niños a partir de los 10 años fueron similares a los de la población adulta.

La tasa de episodios hipoglucémicos confirmados fue mayor con la liraglutida (0.58 eventos/paciente año) que comparado con placebo (0.29 eventos/paciente año). No se presenciaron episodios hipoglucémicos severos en el grupo de tratamiento con liraglutida.

Adicionalmente, el inserto y la información para prescribir deben ajustarse en las indicaciones al presente concepto.

### **3.4.2.3 ADCETRIS**

Expediente : 20058697  
Radicado : 20191113555  
Fecha : 14/06/2019  
Interesado : Takeda S.A.S.

#### **Composición:**

Cada vial contiene 50mg de Brentuximab vedotin

#### **Forma farmacéutica:**

Polvo para concentrado para solución para perfusión

#### **Indicaciones:**

Acta No. 13 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas indicaciones:

- adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de hodgkin recurrente o refractario a trasplante autólogo o después de la falla de al menos dos regímenes terapéuticos en pacientes que no son candidatos a trasplante autólogo.
- adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (laccg) sistémico recurrente o refractario después de la falla de al menos un régimen terapéutico.
- adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma de hodgkin en riesgo de recaída o progresión tras trasplante autólogo de células madre (tacm).
- adcetris está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma cutáneo de células t (lcct) cd30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico.

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

El uso combinado de bleomicina y adcetris® por toxicidad pulmonar."

Advertencias y precauciones:

Aparición o empeoramiento de signos neurológicos, cognitivos o de comportamiento pueden sugerir leuco encefalopatía multifocal (Imp)

Casos de toxicidad pulmonar, incluyendo neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, y síndrome de dificultad respiratoria aguda (sdra), algunos con desenlace fatal, han sido reportados en pacientes que reciben adcetris®. Aunque una asociación causal con no se ha establecido, el riesgo de toxicidad pulmonar no se puede descartar.

Debe vigilarse atentamente a los pacientes durante el tratamiento en busca de posibles infecciones graves y oportunistas.

Se han notificado reacciones relacionadas con la infusión (rrp) inmediatas y retardadas, así como anafilaxia, si ocurre la perfusión debe interrumpirse e instaurar el manejo médico adecuado.

Neuropatía periférica tanto sensorial como motora

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pueden aparecer anemia de grado 3 o 4, trombocitopenia y neutropenia de grado 3 ó 4 prolongada (?1 semana)

Síndrome de lisis tumoral

Síndrome stevens-johnson y necrosis tóxica epidérmica

Complicaciones gastrointestinales tales como obstrucción intestinal, íleo, enterocolitis, colitis neutropénica, erosión, úlcera, perforación y hemorragia, algunas con desenlaces fatales, han sido reportadas en pacientes tratados con adcetris.

Hepatotoxicidad: se han reportado elevaciones en la alanina aminotransferasa (alt) y aspartato aminotransferasa (ast). La función hepática debe monitorizarse de forma rutinaria

Adcetris puede causar daño al feto al ser administrado en pacientes en embarazo.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/ grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto CCDS Versión 7.1 allegado mediante radicado No. 20191113555
- Información para prescribir CCDS Versión 7.1 allegado mediante radicado No. 20191113555

Nuevas indicaciones:

Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin recurrente o refractario a trasplante autólogo o después de la falla de al menos dos regímenes terapéuticos en pacientes que no son candidatos a trasplante autólogo.

- Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico recurrente o refractario después de la falla de al menos un régimen terapéutico.

- Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin en riesgo de recaída o progresión tras Trasplante Autólogo de Células Madre (TACM).

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Adcetris está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma cutáneo de células T (LCCT) CD30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico

Adcetris® está indicado en combinación con Doxorubicina, Vinblastina y Dacarbazina (AVD), en el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin clásico etapa IV previamente no tratado.

Nueva dosificación / grupo etario:

Linfoma de Hodgkin clásico etapa IV previamente no tratado

La dosis recomendada en combinación con quimioterapia (doxorubicina [A], vinblastina [V] y dacarbazina [D] [AVD]) es de 1,2 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días durante 6 ciclos.

Se recomienda la profilaxis primaria con soporte del factor de crecimiento (G-CSF) para todos los pacientes que comiencen con la primera dosis.

Consulte la información del producto de los agentes de quimioterapia administrados en combinación con Adcetris para el tratamiento de primera línea de pacientes con HL.

Linfoma de Hodgkin en riesgo de recaída o progresión

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

El tratamiento con Adcetris debe comenzar después de la recuperación del TACM según el criterio médico. Estos pacientes deben recibir hasta 16 ciclos.

Linfoma de Hodgkin Recidivante o Refractaria

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable.

LACG Recidivante o Refractario

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable

CTCL

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Los pacientes con CTCL deben recibir hasta 16 ciclos.

General

No administrar en inyección intravenosa rápida o en bolo.

Si el peso del paciente es superior a 100 kg, el cálculo de la dosis debe basarse en un peso de 100 kg.

Los pacientes con r / r HL o sALCL que logren estabilizar su enfermedad o mejoren deben recibir un mínimo de 8 ciclos. Hay experiencia clínica con el tratamiento de estos pacientes durante 16 ciclos (aproximadamente 1 año).

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Nuevas reacciones adversas: Monoterapia

En el conjunto de datos agrupados de Adcetris® como monoterapia en 482 pacientes en los estudios de LH, sALCL y CTCL (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001 y C25007), las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) fueron: neuropatía sensitiva periférica, náuseas, fatiga, diarrea, pirexia, infección del tracto respiratorio superior y neutropenia.<sup>101</sup>

En el conjunto de datos acumulados del Adcetris como monoterapia, se produjeron reacciones adversas graves al fármaco en el 12% de los pacientes. La frecuencia de las únicas reacciones adversas graves al fármaco fue  $\leq 1\%$ .

Los datos de seguridad en los pacientes tratados con ADCETRIS (SGN35-006) fueron contrarios a los observados en los estudios combinados de fase 2 pivotal, con la excepción de la neuropatía motora periférica, con una mayor incidencia (28% vs 9 % En los estudios de fase 2 pivotales) y fue principalmente Grado 2. Los pacientes también presentaron una mayor incidencia de artralgia, anemia de Grado 3 y dolor de espalda en comparación con los pacientes observados en los estudios combinados de fase 2 pivotal.

### Terapia de combinación

Para la información de seguridad de los agentes de quimioterapia administrados en combinación con Adcetris (doxorubicina, vinblastina y dacarbazina) para el tratamiento de primera línea de pacientes con HL, consulte la información del producto.

En el estudio de Adcetris como terapia de combinación en 662 pacientes con HL avanzado de primera línea (C25003), las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) fueron: neutropenia, náuseas, estreñimiento, vómitos, fatiga, neuropatía sensorial periférica, diarrea, pirexia, alopecia, neuropatía periférica, disminución del peso, dolor abdominal, anemia y estomatitis.

En pacientes que recibieron terapia combinada de marca comercial, se produjeron reacciones adversas graves en el 36% de los pacientes. Las reacciones adversas graves que ocurrieron en  $\geq 3\%$  de los pacientes incluyeron neutropenia febril (17%), pirexia (6%) y neutropenia (3%).

Además, hubo eventos adversos más graves informados en la población de pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años de edad) en ambos grupos.

Las reacciones adversas para Adcetris® se enumeran por el Sistema de Clasificación de Órganos y Término Preferido del MedDRA (Ver Tabla 2). Dentro de cada sistema de clasificación de órganos, las reacciones adversas se enumeran en categorías de frecuencia de: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1 / 100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1 / 1.000$  a  $< 1/100$ ).

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por órganos y Sistemas	Reacciones Adversas (monoterapia)	Reacciones Adversas (terapia combinada)
<b>Trastornos de Infecciones e infestaciones</b>		
Muy frecuente	Infecciones *, Infección del tracto respiratorio superior	Infecciones *, Infección del tracto respiratorio superior
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		
Muy frecuente	Neutropenia	Neutropenia *, anemia, neutropenia febril
Frecuente	Anemia, trombocitopenia	Trombocitopenia
Poco frecuente	Neutropenia febril	
Clasificación por Grupos y Sistemas	Reacciones Adversas (monoterapia)	Reacciones Adversas (terapia combinada)
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>		
Muy frecuente		Disminución del apetito
Frecuente	Hiper glucemia <sup>108</sup>	Hiper glucemia
Poco frecuente	Síndrome de lisis tumoral	Síndrome de lisis tumoral
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Muy frecuente	Neuropatía sensorial periférica, neuropatía periférica motora	Neuropatía sensorial periférica, neuropatía periférica motora *, mareos
Frecuente	Mareo	
Poco frecuente	Polineuropatía desmielinizante	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Muy frecuente	Tos, disnea	Tos, disnea
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Muy frecuente	Náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal	Náuseas, estreñimiento, vómitos, diarrea, dolor abdominal, estomatitis
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		
Muy frecuente:		Alanina aminotransferasa (ALT)

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		aumentada
Poco frecuente:	Alanina aminotransferasa/aspartato aminotransferasa (ALT/AST) aumentada	Aspartato aminotransferasa (AST) aumentada
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Muy frecuente	Erupción *, prurito	Alopecia, sarpullido *
Frecuente	Alopecia	Prurito
Poco frecuente	Síndrome de Stevens-Johnson	Síndrome de Stevens-Johnson
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Muy frecuente	Artralgia, mialgia	Dolor en los huesos, artralgia, dolor de espalda, mialgia
Common	Dolor de espalda	
<b>Trastornos generales y aletraciones en el lugar de la administración</b>		
Muy frecuente	Fatiga, pirexia, reacciones relacionadas con la infusión *	Fatiga, pirexia
Frecuente	Escalofríos	Reacciones relacionadas con la infusión *, escalofríos
<b>Exploraciones Complementarias</b>		
Muy frecuente	Peso disminuido	Peso disminuido
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Muy frecuente		Insomnio

### Descripción de las Reacciones Adversas Seleccionadas

Se han notificado las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con Adcetris® y se describen en detalle en la sección:

- Leucoencefalopatía multifocal progresiva ( incluyendo resultados fatales)
- Toxicidad pulmonar (incluyendo resultados fatales)
- Infecciones graves e infecciones oportunistas (incluyendo resultados fatales)
- Reacciones relacionadas con la perfusión incluyendo anafilaxia
- Neuropatía periférica
- Toxicidades hematológicas incluyendo neutropenia febril

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Síndrome de lisis tumoral
- Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (incluyendo resultados fatales)
- Complicaciones gastrointestinales (incluyendo resultados fatales)
- Hepatotoxicidad (incluyendo los resultados fatales)

También se ha reportado pancreatitis aguda (incluyendo resultados fatales) en pacientes que reciben Adcetris®. Considere el diagnóstico de pancreatitis aguda para pacientes que presenten dolor abdominal nuevo o que empeora.

#### Descontinuaciones

##### Monoterapia

Los eventos adversos condujeron a la interrupción del tratamiento en el 24% de los pacientes. Los eventos adversos que condujeron a la interrupción del tratamiento en  $\geq 2\%$  de los pacientes incluyeron neuropatía sensitiva periférica y neuropatía motora periférica. Quince por ciento de los pacientes interrumpieron debido a neuropatía periférica. Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a la neutropenia.

##### Terapia de combinación

Los eventos adversos llevaron a la interrupción del tratamiento en el 13% de los pacientes. Los eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento en  $\geq 2\%$  de los pacientes incluyeron neuropatía sensorial periférica, neuropatía periférica y neuropatía motora periférica. Siete por ciento de los pacientes suspendieron debido a neuropatía periférica. Tres pacientes ( $<1\%$ ) interrumpieron el tratamiento debido a neutropenia.

#### Modificaciones de dosis

##### Monoterapia

La neutropenia provocó retrasos en la dosis en 14% de los pacientes. Ningún paciente requirió una reducción de la dosis por neutropenia.

La neuropatía periférica provocó retrasos en la dosis en el 17% de los pacientes. La neuropatía periférica condujo a una reducción de la dosis en el 15% de los pacientes.

##### Terapia de Combinación

La neutropenia y la neutropenia febril provocaron retrasos en la dosis en 24% y 8% de los pacientes, respectivamente. El dos por ciento y el 1% de los pacientes requirieron una reducción de la dosis por neutropenia y neutropenia febril, respectivamente.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La neuropatía periférica provocó retrasos en la dosis en el 1% de los pacientes. La neuropatía periférica condujo a una reducción de la dosis en el 21% de los pacientes.

#### Inmunogenicidad

En ensayos clínicos, los pacientes fueron sometidos a pruebas periódicas de detección de anticuerpos contra Adcetris® utilizando un inmunoensayo electroquimioluminiscente sensible. Hubo una mayor incidencia de reacciones relacionadas con la infusión observada en pacientes con anticuerpos persistentemente positivos a Adcetris® en relación con los pacientes que probaron transitoriamente positivos o negativos.

La presencia de anticuerpos contra Adcetris® no se correlacionó con una reducción clínicamente significativa de los niveles de Adcetris® en suero y no resultó en una disminución en la eficacia de Adcetris

#### Nuevas interacciones:

Inhibidores, inductores y sustratos de la CYP3A4

La administración concomitante de Adcetris® con el ketoconazol, un inhibidor potente de la CYP3A4 y de la P-gp, no alteró la exposición a Adcetris®. Sin embargo, un ligero aumento de la exposición a la MMAE fue observado. Pacientes que estén recibiendo inhibidores potentes de la CYP3A4 y de la P-gp concomitantemente con Adcetris® deben ser estrechamente monitoreados en busca de eventos adversos.

La administración concomitante de Adcetris® con la rifampicina, un inductor potente de la CYP3A4, no alteró la exposición plasmática a Adcetris®; no obstante, se observó una reducción moderada a la exposición a la MMAE. No se espera que la administración concomitante de Adcetris® y un inductor de la CYP3A4 tenga impacto sobre la seguridad o la eficacia.

La administración concomitante de midazolam, un sustrato de la CYP3A4, con Adcetris® no alteró el metabolismo del midazolam; en consecuencia, no se espera que Adcetris® altere la exposición a los medicamentos metabolizados por enzimas CYP3A4.”

Doxorrubicina, Vinblastina y Dacarbazina

Las características farmacocinéticas en suero y plasma de ADC y MMAE, respectivamente, después de la administración de Adcetris en combinación con doxorubicina, vinblastina y dacarbazina fueron similares a las de la monoterapia.

La administración concomitante de Adcetris no afectó la exposición plasmática de doxorubicina, vinblastina o dacarbazina.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos, únicamente así:

**Nuevas indicaciones:**

Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin recurrente o refractario a trasplante autólogo o después de la falla de al menos dos regímenes terapéuticos en pacientes que no son candidatos a trasplante autólogo.

- Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico recurrente o refractario después de la falla de al menos un régimen terapéutico.

- Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin CD30+ en riesgo de recaída o progresión tras Trasplante Autólogo de Células Madre (TACM).

- Adcetris está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma cutáneo de células T (LCCT) CD30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico

Adcetris® está indicado en combinación con Doxorubicina, Vinblastina y Dacarbazina (AVD), en el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin clásico CD30+ etapa IV previamente no tratado.

**Nueva dosificación / grupo etario:**

**Linfoma de Hodgkin clásico etapa IV previamente no tratado**

La dosis recomendada en combinación con quimioterapia (doxorubicina [A], vinblastina [V] y dacarbazina [D] [AVD]) es de 1,2 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días durante 6 ciclos.

Se recomienda la profilaxis primaria con soporte del factor de crecimiento (G-CSF) para todos los pacientes que comiencen con la primera dosis.

Consulte la información del producto de los agentes de quimioterapia administrados en combinación con Adcetris para el tratamiento de primera línea de pacientes con HL.

**Linfoma de Hodgkin en riesgo de recaída o progresión**

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

El tratamiento con Adcetris debe comenzar después de la recuperación del TACM según el criterio médico. Estos pacientes deben recibir hasta 16 ciclos.

**Linfoma de Hodgkin Recidivante o Refractaria**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable.

#### LACG Recidivante o Refractario

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable

#### CTCL

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Los pacientes con CTCL deben recibir hasta 16 ciclos.

#### General

No administrar en inyección intravenosa rápida o en bolo.

Si el peso del paciente es superior a 100 kg, el cálculo de la dosis debe basarse en un peso de 100 kg.

Los pacientes con r / r HL o sALCL que logren estabilizar su enfermedad o mejoren deben recibir un mínimo de 8 ciclos. Hay experiencia clínica con el tratamiento de estos pacientes durante 16 ciclos (aproximadamente 1 año).

#### Nuevas reacciones adversas:

##### Monoterapia

En el conjunto de datos agrupados de Adcetris® como monoterapia en 482 pacientes en los estudios de LH, sALCL y CTCL (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001 y C25007), las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) fueron: neuropatía sensitiva periférica, náuseas, fatiga, diarrea, pirexia, infección del tracto respiratorio superior y neutropenia.<sup>101</sup>

En el conjunto de datos acumulados del Adcetris como monoterapia, se produjeron reacciones adversas graves al fármaco en el 12% de los pacientes. La frecuencia de las únicas reacciones adversas graves al fármaco fue  $\leq 1\%$ .

Los datos de seguridad en los pacientes tratados con ADCETRIS (SGN35-006) fueron contrarios a los observados en los estudios combinados de fase 2 pivotal, con la excepción de la neuropatía motora periférica, con una mayor incidencia (28% vs 9 % En los estudios de fase 2 pivotales) y fue principalmente Grado 2. Los pacientes también presentaron una mayor incidencia de artralgia, anemia de Grado 3 y dolor de espalda en comparación con los pacientes observados en los estudios combinados de fase 2 pivotal.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Terapia de combinación

Para la información de seguridad de los agentes de quimioterapia administrados en combinación con Adcetris (doxorrubicina, vinblastina y dacarbazina) para el tratamiento de primera línea de pacientes con HL, consulte la información del producto.

En el estudio de Adcetris como terapia de combinación en 662 pacientes con HL avanzado de primera línea (C25003), las reacciones adversas más frecuentes (≥20%) fueron: neutropenia, náuseas, estreñimiento, vómitos, fatiga, neuropatía sensorial periférica, diarrea, pirexia, alopecia, neuropatía periférica, disminución del peso, dolor abdominal, anemia y estomatitis.

En pacientes que recibieron terapia combinada de marca comercial, se produjeron reacciones adversas graves en el 36% de los pacientes. Las reacciones adversas graves que ocurrieron en ≥3% de los pacientes incluyeron neutropenia febril (17%), pirexia (6%) y neutropenia (3%).

Además, hubo eventos adversos más graves informados en la población de pacientes de edad avanzada (≥65 años de edad) en ambos grupos.

Las reacciones adversas para Adcetris® se enumeran por el Sistema de Clasificación de Órganos y Término Preferido del MedDRA (Ver Tabla 2). Dentro de cada sistema de clasificación de órganos, las reacciones adversas se enumeran en categorías de frecuencia de: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥1 / 100 a <1/10); poco frecuentes (≥1 / 1.000 a <1/100).

Clasificación por órganos y Sistemas	Reacciones Adversas (monoterapia)	Reacciones Adversas (terapia combinada)
<b>Trastornos de Infecciones e infestaciones</b>		
Muy frecuente	Infecciones *, Infección del tracto respiratorio superior	Infecciones *, Infección del tracto respiratorio superior
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		
Muy frecuente	Neutropenia	Neutropenia *, anemia, neutropenia febril
Frecuente	Anemia, trombocitopenia	Trombocitopenia
Poco frecuente	Neutropenia febril	
Clasificación por Grupos y Sistemas	Reacciones Adversas (monoterapia)	Reacciones Adversas (terapia combinada)

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>		
Muy frecuente		Disminución del apetito
Frecuente	Hiperglucemia <sup>108</sup>	Hiperglucemia
Poco frecuente	Síndrome de lisis tumoral	Síndrome de lisis tumoral
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Muy frecuente	Neuropatía sensorial periférica, neuropatía periférica motora	Neuropatía sensorial periférica, neuropatía periférica motora *, mareos
Frecuente	Mareo	
Poco frecuente	Polineuropatía desmielinizante	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Muy frecuente	Tos, disnea	Tos, disnea
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Muy frecuente	Náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal	Náuseas, estreñimiento, vómitos, diarrea, dolor abdominal, estomatitis
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		
Muy frecuente:		Alanina aminotransferasa (ALT) aumentada
Poco frecuente:	Alanina aminotransferasa/aspartato aminotransferasa (ALT/AST) aumentada	Aspartato aminotransferasa (AST) aumentada
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Muy frecuente	Erupción *, prurito	Alopecia, sarpullido *
Frecuente	Alopecia	Prurito
Poco frecuente	Síndrome de Stevens-Johnson	Síndrome de Stevens-Johnson

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Muy frecuente	Artralgia, mialgia	Dolor en los huesos, artralgia, dolor de espalda, mialgia
Common	Dolor de espalda	
<b>Trastornos generales y aletraciones en el lugar de la administración</b>		
Muy frecuente	Fatiga, pirexia, reacciones relacionadas con la infusión *	Fatiga, pirexia
Frecuente	Escalofríos	Reacciones relacionadas con la infusión *, escalofríos
<b>Exploraciones Complementarias</b>		
Muy frecuente	Peso disminuido	Peso disminuido
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Muy frecuente		Insomnio

### Descripción de las Reacciones Adversas Seleccionadas

Se han notificado las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con Adcetris® y se describen en detalle en la sección:

- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (incluyendo resultados fatales)
- Toxicidad pulmonar (incluyendo resultados fatales)
- Infecciones graves e infecciones oportunistas (incluyendo resultados fatales)
- Reacciones relacionadas con la perfusión incluyendo anafilaxia
- Neuropatía periférica
- Toxicidades hematológicas incluyendo neutropenia febril
- Síndrome de lisis tumoral
- Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (incluyendo resultados fatales)
- Complicaciones gastrointestinales (incluyendo resultados fatales)
- Hepatotxicidad (incluyendo los resultados fatales)

También se ha reportado pancreatitis aguda (incluyendo resultados fatales) en pacientes que reciben Adcetris®. Considere el diagnóstico de pancreatitis aguda para pacientes que presenten dolor abdominal nuevo o que empeora.

### Descontinuaciones

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Monoterapia

Los eventos adversos condujeron a la interrupción del tratamiento en el 24% de los pacientes. Los eventos adversos que condujeron a la interrupción del tratamiento en  $\geq 2\%$  de los pacientes incluyeron neuropatía sensitiva periférica y neuropatía motora periférica. Quince por ciento de los pacientes interrumpieron debido a neuropatía periférica. Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a la neutropenia.

### Terapia de combinación

Los eventos adversos llevaron a la interrupción del tratamiento en el 13% de los pacientes. Los eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento en  $\geq 2\%$  de los pacientes incluyeron neuropatía sensorial periférica, neuropatía periférica y neuropatía motora periférica. Siete por ciento de los pacientes suspendieron debido a neuropatía periférica. Tres pacientes ( $<1\%$ ) interrumpieron el tratamiento debido a neutropenia.

### Modificaciones de dosis

#### Monoterapia

La neutropenia provocó retrasos en la dosis en 14% de los pacientes. Ningún paciente requirió una reducción de la dosis por neutropenia.

La neuropatía periférica provocó retrasos en la dosis en el 17% de los pacientes. La neuropatía periférica condujo a una reducción de la dosis en el 15% de los pacientes.

#### Terapia de Combinación

La neutropenia y la neutropenia febril provocaron retrasos en la dosis en 24% y 8% de los pacientes, respectivamente. El dos por ciento y el 1% de los pacientes requirieron una reducción de la dosis por neutropenia y neutropenia febril, respectivamente.

La neuropatía periférica provocó retrasos en la dosis en el 1% de los pacientes. La neuropatía periférica condujo a una reducción de la dosis en el 21% de los pacientes.

### Inmunogenicidad

En ensayos clínicos, los pacientes fueron sometidos a pruebas periódicas de detección de anticuerpos contra Adcetris® utilizando un inmunoensayo electroquimioluminiscente sensible. Hubo una mayor incidencia de reacciones relacionadas con la infusión observada en pacientes con anticuerpos persistentemente positivos a Adcetris® en relación con los pacientes que probaron transitoriamente positivos o negativos.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La presencia de anticuerpos contra Adcetris® no se correlacionó con una reducción clínicamente significativa de los niveles de Adcetris® en suero y no resultó en una disminución en la eficacia de Adcetris

**Nuevas interacciones:**

**Inhibidores, inductores y sustratos de la CYP3A4**

La administración concomitante de Adcetris® con el ketoconazol, un inhibidor potente de la CYP3A4 y de la P-gp, no alteró la exposición a Adcetris®. Sin embargo, un ligero aumento de la exposición a la MMAE fue observado. Pacientes que estén recibiendo inhibidores potentes de la CYP3A4 y de la P-gp concomitantemente con Adcetris® deben ser estrechamente monitoreados en busca de eventos adversos.

La administración concomitante de Adcetris® con la rifampicina, un inductor potente de la CYP3A4, no alteró la exposición plasmática a Adcetris®; no obstante, se observó una reducción moderada a la exposición a la MMAE. No se espera que la administración concomitante de Adcetris® y un inductor de la CYP3A4 tenga impacto sobre la seguridad o la eficacia.

La administración concomitante de midazolam, un sustrato de la CYP3A4, con Adcetris® no alteró el metabolismo del midazolam; en consecuencia, no se espera que Adcetris® altere la exposición a los medicamentos metabolizados por enzimas CYP3A4.”

**Doxorrubicina, Vinblastina y Dacarbazina**

Las características farmacocinéticas en suero y plasma de ADC y MMAE, respectivamente, después de la administración de Adcetris en combinación con doxorrubicina, vinblastina y dacarbazina fueron similares a las de la monoterapia.

La administración concomitante de Adcetris no afectó la exposición plasmática de doxorrubicina, vinblastina o dacarbazina.

Adicionalmente, el inserto y la información para prescribir deben ajustarse al presente concepto en las indicaciones.

**3.4.2.4 DARZALEX 20 MG/ML**

Expediente : 20101895  
Radicado : 20191113662  
Fecha : 14/06/2019

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

Cada mL contiene 20mg de Daratumumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Nuevas indicaciones:

- En combinación con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.
- En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Contraindicaciones:

Nueva contraindicación

Pacientes con antecedente de hipersensibilidad severa a daratumumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones relacionadas con la infusión:

Se reportaron reacciones relacionadas con la infusión en aproximadamente la mitad de todos los pacientes tratados con darzalex. Monitoree a dichos pacientes durante toda la infusión y el periodo posterior a la infusión.

La mayoría (91%) de las irrs ocurrió en la primera infusión. Siete por ciento de los pacientes tuvo una irr en más de una infusión. Los síntomas incluyeron de manera predominante (?5%) congestión nasal, escalofríos, tos, rinitis alérgica, irritación de garganta, disnea, y náusea, y fueron de leves a moderados en gravedad. También se reportaron irrs graves (4%) incluyendo broncoespasmo (1.3%), hipertensión (1.3%), hipoxia (0.6%).

Medique previamente a los pacientes con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides para reducir el riesgo de irrs antes del tratamiento con darzalex. Interrumpa la infusión de

Acta No. 13 de 2019 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



darzalex para las irrs de cualquier gravedad. Instituya manejo médico/tratamiento de soporte para las irrs según sea necesario. Reduzca la velocidad de la infusión al reiniciar la infusión. Para la prevención de las irrs demoradas, administre corticosteroides orales a todos los pacientes durante el primer y el segundo día después de todas las infusiones. Adicionalmente, considere el uso de medicamentos posteriores a la infusión (por ejemplo, corticosteroides inhalados broncodilatadores de acción corta y prolongada) para los pacientes con un antecedente de trastorno pulmonar obstructivo para manejar las complicaciones respiratorias si estas llegaran a ocurrir.

Descontinúe de manera permanentemente la terapia con darzalex en el caso de irrs que amenacen la vida.

Interferencia con análisis serológicos:

Daratumumab se une a cd38 encontrada en niveles bajos en los glóbulos rojos (rbc) y esto puede resultar en una prueba indirecta positiva de coombs. La prueba indirecta positiva de coombs mediada por daratumumab puede persistir durante hasta 6 meses después de la última infusión de daratumumab. Debe reconocerse que daratumumab unido a los rbc puede enmascarar la detección de anticuerpos de antígenos menores en el suero del paciente. La determinación de abo y el tipo de rh sanguíneo de un paciente no resulta impactada.

En el caso de una transfusión planificada, notifique a los centros de transfusiones sanguíneas de esta interferencia con análisis serológicos.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/ grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión CCDS FEBRERO 2019 allegado mediante radicado No. 20191113662
- Información para prescribir Versión CCDS FEBRERO 2019 allegado mediante radicado No. 20191113662

Nuevas indicaciones:

Darzalex™ está indicado en el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple.

Se puede utilizar en monoterapia o en combinación, incluyendo agentes inmunomoduladores, inhibidores de proteosoma, corticosteroides o agentes alquilantes.

Nueva dosificación / grupo etario

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Dosificación y administración

#### Vía intravenosa

Darzalex™ debe ser administrado por un profesional de la salud, con acceso inmediato a equipos de emergencia y soporte médico adecuado para manejar las reacciones relacionadas con la infusión (RRI) si estas ocurrieran.

Se deben administrar medicamentos previos y posteriores a la infusión.

#### Dosificación – Adultos (≥18 años)

##### Dosis recomendada

##### Mieloma múltiple recientemente diagnosticado

Esquema de dosificación en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (regímenes de dosificación de ciclos de 6 semanas) para pacientes no aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

La dosis recomendada es de Darzalex™ 16 mg/kg de peso corporal administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación en la Tabla 1.

Tabla 1: Esquema de dosificación de Darzalex™ en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (VMP); régimen de dosificación cíclicos de 6 semanas)

Semanas	Esquema
Semana 1 a 6	Semanalmente (6 dosis en total)
Semana 7 a 54 <sup>a</sup>	Cada tres semanas (16 dosis en total)
Semana 55 en adelante hasta progresión de la enfermedad <sup>b</sup>	Cada cuatro semanas

<sup>a</sup> La primera dosis del esquema de dosificación cada 3 semanas se administra en la semana 7

<sup>b</sup> La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 55

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Bortezomib se administra dos veces a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante el primer ciclo de 6 semanas, seguido de una vez a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante ocho ciclos más de 6 semanas. Para información sobre la dosis de VMP y el esquema de dosificación cuando se administra con Darzalex™.

El esquema de dosificación de Darzalex™ en la Tabla 2 es para la terapia de combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona (regímenes de ciclos de 4 semanas) para el tratamiento de pacientes recientemente diagnosticados aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

La dosis recomendada es 16 mg/kg de peso corporal de Darzalex™ administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 4).

Tabla 2: Esquema de dosificación de Darzalex™ en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona ([VTd]; regímenes de dosificación de ciclos de 4 semanas)

Fase de tratamiento	Semanas	Esquema
Inducción	Semanas 1 a 8	Semanal (total de 8 dosis)
	Semanas 9 a 16 <sup>a</sup>	Cada dos semanas (4 dosis en total)
Detener para quimioterapia de dosis altas y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos		
Consolidación	Semanas 1 a 8 <sup>b</sup>	Cada dos semanas (4 dosis en total)

<sup>a</sup> La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 9

<sup>b</sup> La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 1 al reiniciar el tratamiento después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El esquema de dosificación de Darzalex™ en la Tabla 3 es para la terapia de combinación con regímenes de ciclos de 3 semanas (por ejemplo, bortezomib) para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

La dosis recomendada es Darzalex™ 16 mg/kg de peso corporal de Darzalex™ administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 4):

Tabla 3: Esquema de dosificación para Darzalex™ con regímenes de dosificación de ciclos de 3 semanas

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 9	Semanalmente (9 dosis en total)
Semanas 10 a 24 <sup>a</sup>	Cada tres semanas (5 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad <sup>b</sup>	Cada cuatro semanas

<sup>1a</sup> La primera dosis del esquema de dosificación cada 3 semanas se administra en la semana 10

<sup>b</sup> La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

Para las instrucciones de dosificación para los medicamentos administrados con Darzalex™, ver la sección Estudios clínicos y la información de prescripción del fabricante.

#### Dosis faltante(s)

Si se omite una dosis planificada de Darzalex™, administrar la dosis tan pronto como sea posible y ajustar el esquema de dosificación consecuentemente, manteniendo el intervalo del tratamiento.

#### Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Darzalex™. Puede ser necesario retrasar la dosis para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas en el caso de toxicidad hematológica. Para información relativa a los medicamentos que se administran en combinación con Darzalex™, consultar la información para prescribir del fabricante.

Acta No. 13 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Medicamentos concomitantes recomendados

#### Medicamentos previos a la infusión

Administrar los siguientes medicamentos previos a la infusión para reducir el riesgo de RRI's a todos los pacientes 1-3 horas antes de cada infusión de Darzalex™:

- Corticosteroide (de acción prolongada o acción intermedia)

#### Monoterapia:

Metilprednisolona 100 mg, o equivalente, administrada por vía intravenosa. Después de la segunda infusión, puede reducirse la dosis del corticosteroide (metilprednisolona 60 mg oral o intravenosa).

#### Terapia de combinación:

Administrar 20 mg de dexametasona (o equivalente) antes de cada infusión de Darzalex™. Cuando la dexametasona es el corticosteroide específico del régimen base, la dosis del tratamiento con dexametasona servirá como pre-medicación en los días de infusión de Darzalex™.

La dexametasona se administra por vía intravenosa antes de la primera infusión de Darzalex™ y puede considerarse la administración oral antes de las infusiones subsecuentes. No se deben tomar corticosteroides específicos adicionales del régimen base (por ejemplo, prednisona) en los días de infusión de Darzalex™ cuando los pacientes hayan recibido dexametasona como una premedicación.

- Antipiréticos (650 a 1000 mg de paracetamol/acetaminofén oral).
- Antihistamínico (25 a 50 mg de difenhidramina oral o intravenosa o equivalente).

#### Medicamentos posteriores a la infusión

Administrar el medicamento después de la infusión para reducir el riesgo de reacciones retardadas relacionadas con la infusión, de la siguiente manera:

#### Monoterapia:

Administrar el corticosteroide oral (20 mg de metilprednisolona o dosis equivalente de un corticosteroide de acción intermedia o acción prolongada de acuerdo con los estándares locales) en cada uno de los 2 días después de todas las infusiones de Darzalex™ (comenzando el día después de la infusión).

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Terapia de combinación:

Considerar la administración de metilprednisolona oral a dosis baja ( $\leq 20$  mg) o equivalente el día después de la infusión de Darzalex™.

Sin embargo, si se administra un corticosteroide específico del régimen base (por ejemplo, dexametasona, prednisona) el día después de la infusión de Darzalex™, puede no ser necesario medicamentos adicionales después de la infusión.

Adicionalmente, para los pacientes con un antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, considerar el uso de medicamentos posteriores a la infusión incluyendo broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticosteroides inhalados. Después de las primeras cuatro infusiones, si el paciente no experimenta RRIs importantes, estos medicamentos inhalados posteriores a la infusión pueden ser discontinuados a discreción del médico.

#### Profilaxis para la reactivación del virus herpes zóster

Se debe considerar profilaxis antiviral para la prevención de la reactivación del virus herpes zóster.

#### Poblaciones especiales

##### Población pediátrica (de 17 años de edad y menores)

La seguridad y la eficacia de Darzalex™ no han sido establecidas en los pacientes pediátricos.

##### Ancianos (de 65 años de edad y mayores)

No se observaron diferencias generales en la seguridad o en la efectividad entre los pacientes ancianos y los más jóvenes.

No se consideran necesarios ajustes en las dosis.

#### Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia renal. Basado en los análisis farmacocinéticos (PK) poblacionales, no es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia renal.

#### Insuficiencia hepática

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia hepática. Es improbable que los cambios en la función hepática tengan algún efecto en la eliminación de daratumumab ya que las moléculas de la IgG1 tales como daratumumab no son metabolizadas a través de las vías hepáticas. Basado en los análisis PK de la población, no es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia hepática.

Administración

Darzalex™ es administrado como una infusión intravenosa después de la dilución con cloruro de sodio al 0.9%. Para las instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración.

Después de la dilución, la infusión de Darzalex™ se debe administrar por vía intravenosa a una velocidad de infusión inicial apropiada, descrita en la Tabla 4 a continuación. El incremento escalonado de la velocidad de la infusión se debe considerar solamente en ausencia de las reacciones a la infusión.

Para facilitar la administración, la primera dosis prescrita de 16 mg/kg en la semana 1 se puede dividir en dos días consecutivos, es decir, 8 mg/kg en el día 1 y 2, respectivamente; ver a continuación la tabla.

Tabla 4: Velocidad de infusión para la administración de Darzalex™ (16 mg/kg)

	Volumen de dilución	Velocidad inicial (primera hora)	Incremento de la velocidad	Velocidad máxima
<b>Infusión en la semana 1</b>				
<i>Opción 1 (infusión de dosis única)</i>				
Día 1 de la semana 1 (16 mg/kg)	1000 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
<i>Opción 2 (infusión de dosis dividida)</i>				
Día 1 de la semana 1 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Día 2 de la semana 1 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Infusión en la semana 2 (16 mg/kg) <sup>b</sup>	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Infusiones subsecuentes <sup>c</sup> (semana 3 en adelante, 16 mg/kg)	500 mL	100 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora

Considerar incrementos escalonados de la velocidad de infusión solamente en la ausencia

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de reacciones a la infusión

- <sup>b</sup> Un volumen de dilución de 500 mL para la dosis de 16 mg/kg solamente se debe usar si no se presentaron reacciones a la infusión en la semana previa. De lo contrario, usar un volumen de dilución de 1000 mL
- <sup>c</sup> Usar una velocidad inicial modificada (100 mL/hora) para las infusiones subsiguientes (es decir, de la semana 3 en adelante) solamente si no se presentaron reacciones a la infusión durante la infusión previa. De lo contrario, continuar con las instrucciones de uso indicadas en la tabla para la velocidad de infusión en la semana 2.

### Manejo de las reacciones relacionadas con la infusión

Administrar los medicamentos previos a la infusión para reducir el riesgo de RRI antes del tratamiento con Darzalex™.

Para las RRI de cualquier grado/severidad, interrumpir inmediatamente la infusión de Darzalex™ y manejar los síntomas.

El manejo de las RRI puede requerir además la reducción de la velocidad de infusión, o la discontinuación del tratamiento de Darzalex™ como se describe a continuación.

- <sup>a</sup> Grado 1-2 (leve a moderado): Una vez resueltos los síntomas de la reacción, reanudar la infusión a no más de la mitad de la velocidad a la cual ocurrió la RRI. Si el paciente no experimenta ningún síntoma adicional de RRI, el escalamiento de la velocidad de infusión puede reanudarse en incrementos e intervalos según sea clínicamente apropiado hasta una velocidad máxima de 200 mL/hora (Tabla 4).
- <sup>b</sup> Grado 3 (severo): Una vez resueltos los síntomas de la reacción, considerar reiniciar la infusión a no más de la mitad de la velocidad a la cual ocurrió la reacción. Si el paciente no experimenta síntomas adicionales, reanudar el escalamiento de la velocidad de infusión en incrementos e intervalos según sea apropiado (Tabla 4). Repetir el procedimiento anterior en el caso de recurrencia de síntomas de Grado 3. Discontinuar Darzalex™ de manera permanente cuando se presente por tercera vez una reacción a la infusión de Grado 3 o mayor.
- <sup>c</sup> Grado 4 (potencialmente fatal): Descontinúe de manera permanente el tratamiento con Darzalex™.

### Nuevas reacciones adversas:

A lo largo de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



son eventos adversos que fueron considerados estar asociados razonablemente con el uso de daratumumab basado en la evaluación integral de la información disponible del evento adverso. Una relación causal con daratumumab no puede ser establecida de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a Darzalex™ (16 mg/kg) en 2066 pacientes con mieloma múltiple, incluyendo 1910 pacientes que recibieron Darzalex™ en combinación con regímenes base y 156 pacientes que recibieron Darzalex™ como monoterapia.

#### Mieloma múltiple diagnosticado recientemente

#### Tratamiento combinado con bortezomib, melfalán y prednisona

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la exposición a Darzalex™ durante una mediana de duración del tratamiento de 14.7 meses (intervalo: 0 a 25.8 meses) para el grupo de daratumumab, bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP) y una mediana de duración del tratamiento de 12 meses (intervalo: 0.1 a 14.9 meses) para el grupo de VMP en un estudio controlado con activo de fase 3, (Estudio MMY3007). Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) fueron reacciones a la infusión, infección del tracto respiratorio superior y edema periférico. Las reacciones adversas graves con al menos una incidencia mayor al 2% en el grupo de D-VMP en comparación con el grupo de VMP fueron neumonía (11% para D-VMP frente a 4% para VMP), infección del tracto respiratorio superior (5% para D-VMP frente a 1% para VMP) y edema pulmonar (2% para D-VMP frente a 0% para VMP).

Tabla 5: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3007\*

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	D-VMP (N=346)			VMP (N=354)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de la infusión <sup>a</sup>	28	4	1	0	0	0
<b>Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración</b>						
Edema periférico <sup>b</sup>	21	1	< 1	14	1	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>						
Infección del tracto respiratorio superior <sup>b</sup>	48	5	0	28	3	0
Neumonía <sup>b</sup>	16	12	< 1	6	5	< 1
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>						
Tos <sup>b</sup>	16	< 1	0	8	< 1	0
Disnea <sup>b</sup>	13	2	1	5	1	0
Edema pulmonar <sup>b</sup>	2	1	< 1	< 1	< 1	0
<b>Trastornos vasculares</b>						
Hipertensión <sup>b</sup>	10	4	< 1	3	2	0

Clave: D=daratumumab, VMP=bortezomib-melfalán-prednisona.

<sup>a</sup> La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones a la infusión a continuación.

<sup>b</sup> Indica el agrupamiento de los términos preferidos

\*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de D-VMP. Adicionalmente, se describen las reacciones adversas graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo D-VMP en comparación con el grupo VMP. Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 6: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológico emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3007

	D-VMP (N=346) %			VMP (N=354) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	47	18	0	50	21	0
Trombocitopenia	88	27	11	88	26	16
Neutropenia	86	34	10	87	32	11
Linfopenia	85	46	12	83	44	9

Clave: D=Daratumumab, VMP=Bortezomib-melfalán-prednisona

Reacciones adversas identificadas en otros estudios clínicos:

- Deshidratación
- Estreñimiento
- Dolor de espalda

Acta No. 13 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Astenia
- Escalofríos
- Bronquitis (bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral, bronquiolitis por virus sincicial respiratorio, traqueobronquitis)
- Infección del tracto urinario
- Disminución del apetito
- Hiperglucemia
- Hipocalcemia
- Parestesia
- Leucopenia

Tratamiento combinado con bortezomib, talidomida y dexametasona (DVTd)

Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a Darzalex™ hasta el día 100 después del trasplante en un estudio controlado con activo de fase 3, Estudio MMY3006 (ver sección Estudios clínicos). La mediana de duración del tratamiento de inducción/trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos/consolidación fue 8.9 (intervalo: 7.0 a 12.0) meses para el grupo de DVTd y 8.7 (intervalo: 6.4 a 11.5) meses para el grupo de VTd. Las reacciones adversas más frecuentes (> 20%) fueron reacciones a la infusión, náusea, pirexia, infección del tracto respiratorio superior y bronquitis. Las reacciones adversas graves con una incidencia 2% mayor en el grupo de DVTd en comparación con el grupo de VTd fueron bronquitis (2% para DVTd frente a < 1% para VTd) y neumonía (6% para DVTd frente a 4% para VTd).

Tabla 7: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3006\*

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos	DVTd (N=536)			VTd (N=538)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
<b>Reacciones adversas</b>						
Reacciones de la infusión <sup>a</sup>	35	3	< 1	0	0	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Náusea	30	4	0	24	2	< 1
Vómitos	16	2	0	10	2	0
<b>Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración</b>						
Pirexia	26	2	< 1	21	2	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>						
Infección del tracto respiratorio superior <sup>b</sup>	27	1	0	17	1	0
Bronquitis <sup>c</sup>	20	1	0	13	1	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>						
Tos <sup>d</sup>	17	0	0	9	0	0
<b>Trastornos vasculares</b>						
Hipertensión	10	4	0	5	2	0

Clave: D=daratumumab, VTd=bortezomib-talidomida-dexametasona.

<sup>a</sup> La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones relacionadas con la infusión a continuación.

<sup>b</sup> Laringitis, laringitis viral, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección por virus sincitial respiratorio, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

<sup>c</sup> Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis crónica, bronquitis por virus sincicial respiratorio, traqueobronquitis.

<sup>d</sup> Tos, tos productiva

\*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes y por lo menos con una frecuencia 5% mayor en el grupo de DVTd.

Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 8: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológico emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3006

	DVTd (N=536) %			VTd (N=538) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	36	4	0	35	5	0
Trombocitopenia	81	9	5	58	8	3
Leucopenia	82	14	10	57	6	9
Neutropenia	63	19	14	41	10	9
Linfopenia	95	44	15	91	37	10

Clave: D=Daratumumab, VTd=Bortezomib-talidomida-dexametasona

### Mieloma múltiple recidivante/refractario

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la exposición a Darzalex™ durante una mediana de duración del tratamiento de 13.1 meses (intervalo: 0 a 20.7 meses) para el grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) y una mediana de duración del tratamiento de 12.3 meses (intervalo: 0.2 a 20.1 meses) para el grupo de lenalidomida - dexametasona (Rd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3003). Las reacciones adversas más frecuentes fueron reacciones a la infusión, diarrea, náusea, fatiga, pirexia, infección de las vías respiratorias superiores, espasmos musculares, tos y disnea. Las reacciones adversas graves fueron neumonía, infección de las vías respiratorias superiores, influenza y pirexia. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 7% (n=19) de los pacientes en el grupo de DRd frente al 8% (n=22) en el grupo de Rd.

Tabla 9: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3003\*

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DRd (N=283)			Rd (N=281)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión <sup>a</sup>	48	5	0	0	0	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Diarrea	43	5	0	25	3	0
Náusea	24	1	0	14	0	0
Vómito	17	1	0	5	1	0
<b>Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración</b>						
Fatiga	35	6	< 1	28	2	0
Pirexia	20	2	0	11	1	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>						
Influenza	7	3	0	5	1	0
Neumonía <sup>b</sup>	19	10	2	15	7	2
Infección de las vías respiratorias superiores <sup>b</sup>	65	6	< 1	51	4	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>						
Espasmos musculares	26	1	0	19	2	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>						
Dolor de cabeza	13	0	0	7	0	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>						
Tos <sup>b</sup>	30	0	0	15	0	0
Disnea	21	3	< 1	12	1	0

Clave: D=daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

<sup>a</sup> La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la **sección** Reacciones a la Infusión a continuación.

<sup>b</sup> Indica el agrupamiento de los términos preferidos

\* Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DRd. Adicionalmente, se describen los eventos adversos graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd. Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la **siguiente tabla**.

Las anomalías de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 10: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológicos emergentes por el tratamiento

	Estudio MMY3003					
	DRd (N=283) %			Rd (N=281) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	52	13	0	57	19	0
Trombocitopenia	73	7	6	67	10	5
Neutropenia	92	36	17	87	32	8
Linfopenia	95	42	10	87	32	6

Clave: D=Daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

Tratamiento en combinación con bortezomib y dexametasona

Acta No. 13 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas descritas en la Tabla 11 reflejan la exposición a Darzalex™ para una mediana de la duración del tratamiento de 6.5 meses (intervalo: 0 a 14.8 meses) para el grupo de daratumumab-bortezomib-dexametasona (DVd) y una mediana de duración del tratamiento de 5.2 meses (intervalo: 0.2 a 8.0 meses) para el grupo de bortezomib-dexametasona (Vd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3004). Las reacciones adversas más frecuentes (>20%) fueron reacciones a la infusión, diarrea, edema periférico, infección de las vías respiratorias superiores, neuropatía sensorial periférica, tos y disnea. Las reacciones adversas graves incluyeron diarrea, infección de las vías respiratorias superiores y fibrilación atrial. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 7% (n=18) de los pacientes en el grupo de DVd frente al 9% (n=22) en el grupo de Vd.

Tabla 11: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3004\*

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DVd (N=243)			Vd (N=237)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión <sup>a</sup>	45	9	0	0	0	0
<b>Trastornos cardiacos</b>						
Fibrilación atrial	5	1	1	2	1	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Diarrea	32	3	< 1	22	1	0
Vómito	11	0	0	4	0	0
<b>Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración</b>						
Edema periférico <sup>b</sup>	22	1	0	13	0	0
Pirexia	16	1	0	11	1	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>						
Infección de vías respiratorias superiores <sup>b</sup>	44	6	0	30	3	< 1
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>						
Neuropatía sensorial periférica	47	5	0	38	6	< 1
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>						
Tos <sup>b</sup>	27	0	0	14	0	0
Disnea <sup>b</sup>	21	4	0	11	1	0

Clave: D=daratumumab, Vd=bortezomib-dexametasona.

<sup>a</sup> La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores relacionados con la infusión; ver la sección Reacciones a la infusión a continuación

<sup>b</sup> Indica el agrupamiento de términos preferidos

\*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 10% de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DVd. Adicionalmente, se describen los eventos adversos graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo de DVd en comparación con el grupo de Rd. Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento se describen en la siguiente tabla.

Tabla 12: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológicos emergentes por el tratamiento

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Estudio MMY3004					
	DVd (N=243) %			Vd (N=237) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	48	13	0	56	14	0
Trombocitopenia	90	28	19	85	22	13
Neutropenia	58	12	3	40	5	<1
Linfopenia	89	41	7	81	24	3

Clave: D=Daratumumab, Vd=bortezomib-dexametasona.

### Tratamiento combinado con pomalidomida y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 13 reflejan la exposición a Darzalex™ y pomalidomida (DPd) para una mediana de duración del tratamiento de 6 meses (intervalo: 0.03 a 16.9 meses) en el Estudio MMY1001. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 13% de los pacientes.

Tabla 13: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY1001

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Estudio MMY1001		
	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión <sup>a</sup>	50	4	0
<b>Trastornos cardiacos</b>			
Fibrilación atrial	7	1	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Diarrea	38	3	0
Náusea	30	0	0
Vómito	21	2	0
<b>Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración</b>			
Fatiga	50	10	0
Edema periférico <sup>b</sup>	17	4	0
Pirexia	25	1	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>			
Influenza	5	3	0
Neumonía <sup>b</sup>	15	8	2
Infección de las vías respiratorias superiores <sup>b</sup>	50	4	1
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
Espasmos musculares	26	1	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Dolor de cabeza	17	0	0
Neuropatía sensorial periférica	8	2	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			
Tos <sup>b</sup>	43	1	0
Disnea <sup>b</sup>	33	6	1

Clave: D=Daratumumab, Pd=pomalidomida-dexametasona

<sup>a</sup> Las reacciones a la infusión incluyen términos determinados por los investigadores relacionados con la infusión; ver la **sección** Reacciones a la Infusión a continuación

<sup>b</sup> Indica un agrupamiento de los términos preferidos

Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la **siguiente tabla**.

Las anomalías de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento se describen en la siguiente tabla.

Tabla 14: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológicos emergentes por el tratamiento (Estudio MMY1001)

	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Anemia	57	30	0
Trombocitopenia	75	10	10
Neutropenia	95	36	46

	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Linfopenia	94	45	26

Clave: D=Daratumumab, Pd=pomalidomida-dexametasona.

## Monoterapia

Acta No. 13 de 2019 SEMNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Darzalex™ en tres estudios clínicos abiertos agrupados que incluyeron 156 pacientes con mieloma múltiple recidivante y refractario tratados con Darzalex™ a 16 mg/kg. La mediana de la duración del tratamiento con Darzalex™ fue de 3.3 meses, siendo la duración máxima del tratamiento de 14.2 meses. Las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa de  $\geq 10\%$  se presentan en la siguiente tabla. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia ( $\geq 20\%$ ) fueron RRIs, fatiga, náusea, dolor de espalda, anemia, neutropenia y trombocitopenia. Cuatro por ciento de los pacientes discontinuó el tratamiento con Darzalex™ debido a las reacciones adversas, ninguna de las cuales fue considerado relacionada con el fármaco.

Las frecuencias son definidas como muy común ( $\geq 1/10$ ), común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco común ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ) y muy rara ( $< 1/10000$ ).

Tabla 15: Reacciones adversas en pacientes con mieloma múltiple tratados con 16 mg/kg de Darzalex™

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos	Reacción Adversa	Frecuencia (todos los Grados)	Incidencia (%)	
			Todos los Grados	Grado 3-4
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores	Muy Común	17	1*
	Nasofaringitis		12	0
	Neumonía **		10	6*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy Común	25	17*
	Neutropenia		22	12
	Trombocitopenia		20	14
Trastornos metabólicos y de la nutrición	Disminución del apetito	Muy Común	15	1*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Muy Común	14	0
	Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Muy Común	21
Diarrea		15		0
Estreñimiento		14		0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Muy Común	20	2*
	Artralgia		16	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración	Dolor en la extremidad	Muy Común	15	1*
	Dolor de pecho musculoesquelético		10	1*
	Fatiga		37	2*
	Pirexia		17	1*
	Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento		Reacción relacionada con la infusión ***	Muy Común

\* Sin Grado 4

\*\* Neumonía también incluye los términos neumonía estreptocócica y neumonía lobar.

\*\*\* Las reacciones relacionadas con la infusión incluyen, pero no están limitadas a los siguientes términos de reacciones adversas múltiples: congestión nasal, tos, escalofríos, rinitis alérgica, irritación de garganta, disnea, náusea (todas  $\geq 5\%$ ), broncoespasmo (2.6%), hipertensión (1.9%) e hipoxia (1.3%).

### Reacciones relacionadas con la infusión

En estudios clínicos (monoterapia y tratamientos combinados; N=2066) la incidencia de las reacciones relacionadas con la infusión de cualquier Grado fue de 37% con la primera infusión (16 mg/kg, semana 1) de Darzalex™, de 2% con la infusión de la semana 2 y el 6% de forma acumulativa con las infusiones subsecuentes. Menos de 1% de los pacientes presentaron una reacción a la infusión Grado 3/4 en la semana 2 o con infusiones subsecuentes.

Acta No. 13 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La mediana del tiempo para el comienzo de una reacción fue 1.5 horas (intervalo: 0 a 72.8 horas). La incidencia de modificaciones de la infusión debidas a reacciones fue de 36%. La mediana de duración de la infusión de 16 mg/kg para la 1ra, 2da e infusiones subsecuentes fue aproximadamente 7, 4 y 3 horas respectivamente.

Las reacciones severas relacionadas a la infusión incluyeron broncoespasmo, disnea, edema laríngeo, edema pulmonar, hipoxia e hipertensión. Otras reacciones adversas relacionadas con la infusión incluyeron congestión nasal, tos, escalofrío, irritación en garganta, vómito y náusea.

Cuando se interrumpió la dosificación de Darzalex™ en el contexto del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (Estudio MMY3006) durante una mediana de 3.75 (intervalo: 2.4; 6.9) meses, al reiniciar Darzalex™ la incidencia de RRI fue 11% en la primera infusión después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. La velocidad de infusión/volumen de dilución utilizado en la reiniciación fue el utilizado para la última infusión de Darzalex™ antes de la interrupción debida al trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Las RRI que ocurrieron al reiniciar Darzalex™ después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos fueron consistentes en términos de síntomas y severidad (Grado 3/4:<1%) con aquellos reportadas en estudios previos en la semana 2 o infusiones subsecuentes.

En el estudio MMY1001, a los pacientes que recibieron el tratamiento en combinación con daratumumab (n=97) se les administró la primera dosis de 16 mg/kg de daratumumab en la semana 1, dividida en dos días, es decir, 8 mg/kg en el día 1 y 2 respectivamente. La incidencia de cualquier reacción relacionada con la infusión de cualquier grado fue 42%, 36% de los pacientes experimentaron reacciones relacionadas con la infusión en el día 1 de la semana 1; 4% en el día 2 de la semana 1, y 8% con las infusiones subsecuentes. La mediana del tiempo hasta la aparición de una reacción fue 1.8 horas (intervalo: 0.1 a 5.4 horas). La incidencia de interrupciones de infusión debido a las reacciones fue 30%. La mediana de las duraciones de las infusiones fue 4.2 horas en el día 1 de la semana 1, 4.2 horas en el día 2 de la semana 1 y de 3.4 horas en las infusiones subsecuentes.

### Infecciones

En pacientes con terapia combinada con Darzalex™, se reportaron infecciones de Grado 3 o 4 como se describe a continuación:

Estudios de pacientes recidivantes/refractarios: DVd: 21%, Vd: 19%, DRd: 27%, Rd: 23%, DPd: 28%.

Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 23%, VMP: 15%, DVTd: 22%, VTd: 20%.

La neumonía fue la infección severa (Grado 3 o 4) más comúnmente reportada de los

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estudios. En los estudios controlados con activo, las discontinuaciones del tratamiento debido a infecciones (1-4%) e infecciones fatales fueron poco frecuentes y equilibradas entre los regímenes conteniendo Darzalex™ y los grupos de control activo. Las infecciones fatales fueron principalmente debido a neumonía y sepsis.

Datos post-comercialización

Las reacciones adversas identificadas durante la experiencia post-comercialización con Darzalex™ se incluyeron en la Tabla 16. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo a la siguiente convención:

Muy común	≥ 1/10
Común	≥ 1/100 a <1/10
Poco común	≥1/1000 a <1/100
Raro	≥ 1/10000 a <1/1000
Muy raro	<1/10000, incluyendo reportes aislados
Desconocido	La frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles.

En la Tabla 16, las reacciones adversas se describen por categoría de frecuencia a base a las tasas de reportes espontáneas.

Tabla 16: Reacciones adversas post-comercialización

Sistema de clasificación de órganos	Categoría de frecuencia en base a la tasa de los reportes espontáneos
Reacción adversa	
<b>Trastornos del sistema inmune</b>	
Reacciones anafilácticas	Raro
<b><u>Infecciones e infestaciones</u></b>	<b><u>Raro</u></b>
<b><u>Reactivación del virus de la hepatitis B</u></b>	

Nuevas interacciones:

No se han realizado estudios de interacción fármaco-fármaco.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Evaluaciones de farmacocinética clínica de daratumumab en combinación con lenalidomida, pomalidomida, talidomida, bortezomib y dexametasona no indicaron interacción fármaco-fármaco clínicamente relevante entre daratumumab y estos medicamentos de moléculas pequeñas.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, quedando así:

**Indicaciones:**

- En combinación con bortezomib melfalán y prednisona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recientemente diagnosticado aptos y no aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.
- En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Adicionalmente, la Sala considera que el inserto y la información para prescribir deben ajustarse al presente concepto.

**3.4.2.5 PANHEMATIN® POLVO ESTERIL LIOFILIZADO PARA INYECCION  
350 MG/VIAL**

Expediente : 20138464  
Radicado : 20191077426  
Fecha : 26/04/2019  
Interesado : Recordati Rare Diseases Colombia S.A.S.

Composición:  
Cada vial contiene 350mg de Hemina Humana

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

**Indicaciones:**

Hemina humana inyectable indicada para la disminución de los ataques recurrentes de porfiria intermitente aguda temporal relacionada con el ciclo menstrual en mujeres susceptibles, después de que la terapia inicial de carbohidratos sea o se sospeche que sea insuficiente.

**Limitaciones de uso**

- antes de administrar panhematin, considere un período adecuado de carga de hidratos de carbono (es decir, 400 g glucosa/día durante 1 a 2 días).
- los ataques de porfiria pueden progresar a un punto donde ha ocurrido un daño neuronal irreversible. La terapia con panhematin pretende evitar un ataque hasta llegar a la etapa crítica de la degeneración neuronal. Panhematin no es eficaz en la reparación del daño neuronal

**Contraindicaciones:** Panhematin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a este fármaco.

**Precauciones y advertencias:**

**Riesgo de flebitis**

Se debe utilizar una vena grande del brazo o un catéter venoso central para la administración de

Panhematin para minimizar el riesgo de flebitis

Debido a que panhematin reconstituido no es transparente, cualquier materia de partículas no disuelta es difícil de ver cuando se inspecciona visualmente. Por lo tanto, se recomienda la filtración terminal a través de micrón estéril de 0,45 o se recomienda un filtro más pequeño.

**Hierro y ferritina en suero**

Debido a los niveles elevados de hierro y ferritina suero que se han conocido posterior a la comercialización del medicamento, los médicos deben vigilar los niveles de hierro y ferritina en suero en pacientes que reciben múltiples administraciones de panhematin. En caso de hierro elevado o niveles de ferritina sérica, considerar tratamiento de quelación del hierro.

**Efectos anticoagulantes**

Debido a que panhematin ha mostrado efectos anticoagulantes leves y transitorios durante los estudios clínicos, evitar la terapia concurrente con anticoagulantes. La extensión y duración del estado de hipo-coagulable inducido por panhematin no ha sido establecida.

**Efectos renales**

Acta No. 13 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las pautas de dosis recomendada deben seguirse de manera estricta. Se ha observado falla renal reversible en un caso donde una dosis excesiva de hematina (12,2 mg/kg) fue administrada en una sola infusión. Se observó mayor oliguria y retención de nitrógeno, aunque el paciente seguía siendo asintomático. No se ha observado un empeoramiento de la función renal con la administración de las dosis recomendadas de hematina.

#### Agentes infecciosos transmisibles

Debido a que panhematin es hecho de sangre humana, puede conllevar el riesgo de transmitir agentes infecciosos, por ejemplo, virus, la variante de la enfermedad creutzfeldt-jacob agente (vecj) y teóricamente la enfermedad de creutzfeldt-jacob agente (ecj).

Se ha reducido el riesgo de que este producto pueda transmitir un agente infeccioso mediante el tamizado de donantes de sangre previa exposición a ciertos virus, probando la presencia de ciertas infecciones de virus actual y mediante la inactivación de ciertos virus. A pesar de estas medidas, este producto todavía puede potencialmente transmitir la enfermedad. También existe la posibilidad de que agentes infecciosos desconocidos puedan estar presentes en el producto.

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

- Modificación de indicaciones
- Información para prescribir Versión 04/2019

#### Nuevas indicaciones:

Tratamiento De Ataques Agudos De Porfiria Hepática (Porfiria Aguda Intermitente, Porfiria Variegata, Coproporfiria Hereditaria), después de que la terapia inicial de carbohidratos sea o se sospeche que sea insuficiente.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Información para prescribir Versión 04/2019**

#### Nuevas indicaciones:

**Tratamiento De Ataques Agudos De Porfiria Hepática (Porfiria Aguda Intermitente, Porfiria Variegata, Coproporfiria Hereditaria), después de que la terapia inicial de carbohidratos sea o se sospeche que sea insuficiente.**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**3.4.2.6 CYRAMZA® 100 MG / 10 ML  
CYRAMZA® 500 MG / 50 ML**

Expediente : 20111011  
Radicado : 20191091827  
Fecha : 16/05/2019  
Interesado : Eli Lilly Interamerica INC

Composición:  
Cada mL contiene 10 mg de Ramucirumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Cyramza®, En Combinación Con Paclitaxel El Cual Está Indicado Para El Tratamiento De Pacientes Con Adenocarcinoma Gástrico Avanzado O Metastásico O Con Adenocarcinoma De La Unión Gástrico-Esofágico Avanzado O Metastásico Con Progresión De La Enfermedad, Posterior A La Quimioterapia Con Fluoropirimidina O Platino Con Un Eastern Cooperative Oncology Group (Ecog) Estado Funcional (Ef) De 0 Ó 1

Contraindicaciones:  
El uso del producto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Hemorragia:

Cyramza® aumentó el riesgo de hemorragia y hemorragia gastrointestinal, incluidos eventos hemorrágicos graves y a veces fatales. En el estudio 1, la incidencia de sangrado grave fue del 3,4% para cyramza® y del 2,6% para placebo. En el estudio 2, la incidencia de sangrado grave fue del 4,3% para cyramza® más paclitaxel y del 2,4% para placebo más paclitaxel.

En los estudios 1 y 2 no se incorporaron pacientes con cáncer gástrico que recibían antiinflamatorios no esteroideos (aines); por lo tanto, se desconoce el riesgo de hemorragia gástrica en los pacientes con tumores gástricos tratados con cyramza® que reciben aines.

En el estudio 3, la incidencia de sangrado grave fue del 2,4% para cyramza® más docetaxel y del 2,3% para placebo más docetaxel. Pacientes con cáncer pulmonar de células no-pequeñas que recibían anticoagulación terapéutica o tratamiento crónico con aines u otro tratamiento crónico con antiagregantes plaquetarios que no fueran aspirina una vez al día o con evidencia radiográfica de gran vía aérea o invasión de vasos sanguíneos, o cavitación intratumoral fueron excluidos

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Del estudio 3; por lo tanto se desconoce el riesgo de hemorragia pulmonar en estos grupos de pacientes. En el estudio 4, la incidencia de sangrado grave fue del 2,5% para cyramza® más folfiri y del 1,7% para placebo más folfiri.

Interrumpir en forma permanente cyramza® en pacientes que experimenten sangrado grave.

#### Eventos tromboembólicos arteriales:

Se observaron eventos tromboembólicos arteriales (etas) serios, a veces fatales, entre ellos infarto de miocardio, paro cardíaco, accidente cerebrovascular, e isquemia cerebral en los estudios clínicos que incluyeron el 1,7% de 236 pacientes que recibieron cyramza® como monoterapia por cáncer gástrico en el estudio 1. Se deberá interrumpir en forma permanente la administración de cyramza® en pacientes que experimenten un eta grave.

#### Hipertensión:

Se observó un aumento de la incidencia de hipertensión grave en pacientes que recibían cyramza® como monoterapia (8%) en comparación con placebo (3%), en pacientes que recibían cyramza® más paclitaxel (15%) en comparación con placebo más paclitaxel (3%), en pacientes que recibían cyramza® más docetaxel (6%) en comparación con placebo más docetaxel (2%) y en pacientes que recibían cyramza® más folfiri (11%) en comparación con placebo más folfiri (3%).

Se deberá controlar la hipertensión antes de iniciar el tratamiento con cyramza.

Se deberá controlar la hipertensión antes de iniciar el tratamiento con cyramza®. Se deberá controlar la presión arterial cada dos semanas o con más frecuencia, según se indique durante el tratamiento.

Suspender temporalmente la administración de cyramza® en caso de hipertensión grave hasta que esté médicamente controlada. Interrumpir en forma permanente cyramza® en el caso de hipertensión médicamente significativa que no pueda controlarse con tratamiento antihipertensivo o en pacientes con crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.

#### Reacciones relacionadas a la perfusión:

Antes de la institución de las recomendaciones de pre medicación en los estudios clínicos de cyramza®, se observaron rrpcs en 6 de 37 pacientes (16%), que incluyeron dos eventos graves.

La mayoría de las rrpcs en los estudios ocurrieron durante o después de la primera o segunda perfusión de cyramza®. Los síntomas de rrpcs incluyeron escalofríos intensos/temblores, dolor/contracturas de espalda, dolor y/u opresión en el pecho, escalofríos, enrojecimiento, disnea, sibilancia, hipoxia, y parestesia. En los casos graves, los síntomas incluyeron broncoespasmo, taquicardia supraventricular, e hipotensión.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Controlar a los pacientes durante la perfusión para determinar signos y síntomas de rrpcs en un ámbito que cuente con equipo de reanimación. Interrumpir de inmediato y en forma permanente cyramza® en el caso de rrpcs de grado 3 o 4.

#### Perforaciones gastrointestinales:

Cyramza® es un tratamiento antiangiogénico que puede aumentar el riesgo de perforación gastrointestinal, un evento potencialmente fatal. Cuatro de 570 pacientes (0,7%) que recibieron cyramza® como monoterapia en estudios clínicos tuvieron perforación gastrointestinal. En el estudio 2, la incidencia de perforación gastrointestinal también aumentó en pacientes que recibieron cyramza® más paclitaxel (1,2%) en comparación con pacientes que recibieron placebo más paclitaxel (0,3%). En el estudio 3 la incidencia de perforación gastrointestinal fue del 1% para cyramza® más docetaxel y 0,3% para placebo más docetaxel. En el estudio 4, la incidencia de perforación gastrointestinal fue del 1,7% para cyramza® más folfiri y 0,6% para placebo más folfiri. Interrumpir en forma permanente la administración de cyramza® en pacientes que presenten perforación gastrointestinal.

#### Deterioro de la cicatrización de heridas:

El deterioro de la cicatrización de heridas puede producirse con anticuerpos que inhiben la vía de vegf. No se ha estudiado cyramza® en pacientes con heridas serias o que no cicatrizan. Cyramza®, un tratamiento antiangiogénico, tiene el potencial de afectar adversamente la cicatrización de heridas. Interrumpir el tratamiento con cyramza® en pacientes con deterioro de la cicatrización de heridas.

Suspender la administración de cyramza® antes de la cirugía. Reanudar después de la intervención quirúrgica de acuerdo con el criterio médico para una adecuada cicatrización de la herida. Si el paciente presenta complicaciones de la cicatrización de heridas durante el tratamiento, interrumpir la administración de cyramza® hasta que la herida cicatrice por completo.

#### Deterioro clínico en pacientes con cirrosis child- pugh b o c:

Se informó deterioro clínico, manifestado por aparición o agravamiento de encefalopatía, ascitis, o síndrome hepatorrenal en pacientes con cirrosis child-pugh b o c que recibían cyramza® como monoterapia. Se debe utilizar cyramza® en pacientes con cirrosis child- pugh b o c sólo si se considera que los beneficios potenciales del tratamiento superan los riesgos de deterioro clínico.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible se ha informado síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (slpr) con una tasa <0,1% en los estudios clínicos de cyramza®. Se deberá confirmar el diagnóstico de slpr mediante resonancia magnética nuclear (rmn) e interrumpir la administración de cyramza® en pacientes que desarrollen síntomas de slpr. Los síntomas pueden resolverse o mejorar en días, aunque algunos pacientes con slpr pueden tener secuelas neurológicas permanentes o fallecer.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Proteinuria incluyendo síndrome nefrótico:

En el estudio 4, la proteinuria grave ocurrió con más frecuencia en los pacientes tratados con cyramza® más folfiri en comparación con pacientes que recibieron placebo más folfiri. Se reportó proteinuria grave en el 3% de los pacientes tratados con cyramza® más folfiri (incluyendo 3 casos [0,6%] de síndrome nefrótico), en comparación con el 0,2% de los pacientes tratados con placebo más folfiri.

Monitorear la proteinuria con tira reactiva de orina y/o la relación de proteína creatinina urinaria para el desarrollo de un empeoramiento de la proteinuria durante el tratamiento con cyramza®.

Suspender cyramza® para niveles de proteína urinaria de 2 o más gramos en 24 horas. Reiniciar cyramza® a una dosis reducida una vez que el nivel de proteína urinaria retorne a menos de 2 gramos en 24 horas. Interrumpir en forma permanente cyramza® para niveles de proteína urinaria mayores de 3 gramos en 24 horas o con el establecimiento de síndrome nefrótico.

#### Disfunción tiroidea:

Monitorear la función tiroidea durante el tratamiento con cyramza®. En el estudio 4, la incidencia de hipotiroidismo reportado como un evento adverso fue de 2,6% en los pacientes tratados con cyramza® más folfiri y de 0,9% en los pacientes tratados con placebo más folfiri.

#### Toxicidad embriofetal:

Sobre la base de su mecanismo de acción, cyramza® puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Los modelos en animales relacionan la angiogénesis, el vegf y el receptor 2 del vegf (vegfr2) con aspectos esenciales de la reproducción femenina, el desarrollo embriofetal y el desarrollo posnatal. Aconsejar a las mujeres embarazadas acerca del potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo a utilizar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con cyramza® y durante al menos 3 meses después de la última dosis de cyramza®.

#### Uso en poblaciones específicas:

##### Embarazo:

Resumen de riesgos: sobre la base de su mecanismo de acción, cyramza® puede causar daño fetal. Los modelos en animales relacionan la angiogénesis, el vegf y el receptor 2 del vegf (vegfr2) con aspectos esenciales de la reproducción femenina, el desarrollo embriofetal, y el desarrollo posnatal. No hay datos disponibles acerca del uso de cyramza® en mujeres embarazadas para informar los riesgos asociados al medicamento. No se han realizado estudios en animales para evaluar el efecto de ramucirumab sobre la reproducción y el desarrollo fetal. Los antecedentes de riesgo de las principales anomalías congénitas y aborto involuntario para la población indicada son desconocidos. En la población general de los

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estados unidos el antecedente de riesgo estimado de las principales anomalías congénitas y aborto involuntario en los embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4% y 15-20% respectivamente. Informar a las mujeres embarazadas acerca del potencial riesgo para el feto.

#### Datos en animales:

No se han realizado estudios en animales para evaluar específicamente el efecto del ramucirumab sobre la reproducción y el desarrollo fetal. En ratones, la pérdida del gen del vegfr2 causó muerte embrionaria y estos fetos carecían de vasos sanguíneos e islotes sanguíneos organizados en el saco vitelino. En otros modelos, la señalización del vegfr2 estuvo asociada con desarrollo y mantenimiento de la función vascular endometrial y placentaria, implantación exitosa de blastocitos, diferenciación vascular materna y fetoplacentaria, y desarrollo durante los primeros meses del embarazo en roedores y primates no humanos. La interrupción de la señalización del vegf también ha estado asociada con anomalías del desarrollo que incluyen desarrollo insuficiente de la región craneana, de las patas delanteras, del prosencéfalo, del corazón, y de los vasos sanguíneos.

#### Lactancia:

Resumen de riesgos: no hay información sobre la presencia de ramucirumab en la leche materna, los efectos en el lactante amamantado con leche materna o los efectos en la producción de leche. La iga humana está presente en la leche materna, pero los datos publicados indican que los anticuerpos de la leche materna no ingresan a la circulación del neonato ni del lactante en cantidades sustanciales. Debido al riesgo potencial de reacciones adversas serias del ramucirumab en los lactantes, aconsejar a las mujeres que no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con cyramza®.

#### Mujeres y hombres con potencial reproductivo:

##### Anticoncepción:

##### Mujeres:

Sobre la base de su mecanismo de acción, cyramza® puede causar daño fetal.

Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo a utilizar anticonceptivos eficaces mientras reciben cyramza® y durante al menos 3 meses después de la última dosis de cyramza®.

#### Infertilidad:

##### Mujeres:

Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que sobre la base de los datos animales cyramza® puede deteriorar la fertilidad.

Acta No. 13 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Uso en niños:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de cyramza® en niños menores de 18 años. En estudios en animales, se identificaron efectos sobre las placas de crecimiento epifisario. En monos cynomolgus, la anatomía patológica reveló efectos adversos sobre la placa de crecimiento epifisario (engrosamiento y osteocondropatía) con todas las dosis evaluadas (5-50 mg/kg). La exposición a la dosis mínima semanal de ramucirumab evaluada en monos cynomolgus fue 0,2 veces la exposición en humanos a la dosis recomendada de ramucirumab como monoterapia.

#### Uso en ancianos:

De los 563 pacientes tratados con cyramza® en dos estudios clínicos aleatorios de cáncer gástrico, el 36% tenía 65 años y más, mientras que el 7% tenía 75 años y más. No se observaron diferencias globales en la seguridad o la eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes.

De los 1253 pacientes en el estudio 3, 455 (36%) tenían 65 años y más y 84 (7%) tenían 75 años y más. De los 627 pacientes que recibieron cyramza® más docetaxel en el estudio 3, 237 (38%) tenían 65 años y más, mientras que 45 (7%) tenían 75 años y más. En un análisis exploratorio de los subgrupos del estudio 3, el hazard ratio de supervivencia global en los pacientes con menos de 65 años de edad, fue 0,74 (ic del 95%: 0,62; 0,87) y en los pacientes con 65 años o más fue 1,10 (ic del 95%: 0,89; 1,36).

De los 529 pacientes que recibieron cyramza® más folfiri en el estudio 4, 209 (40%) tenían 65 años y más, mientras que 51 (10%) tenían 75 años y más. En general, no se observaron diferencias en la seguridad o eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes.

#### Insuficiencia renal:

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal sobre la base del análisis farmacocinético poblacional.

#### Insuficiencia hepática:

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total dentro del límite superior de lo normal [lsn] y aspartato aminotransferasa [ast] > lsn o bilirrubina total >1,0-1,5 veces el lsn y cualquiera ast) o moderada (bilirrubina total >1,5-3,0 veces lsn y cualquiera ast) sobre la base del análisis farmacocinético poblacional. Se informó deterioro clínico en pacientes con cirrosis child-pugh b o c que recibieron cyramza® como monoterapia.

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

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/ grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir Versión CDS28SEP2018 PTC v1.0 (09May19)

#### Nuevas indicaciones:

##### Cáncer Gástrico

Cyramza, en combinación con paclitaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico o con adenocarcinoma de la unión gastroesofágica avanzado o metastásico, con progresión de la enfermedad posterior a la quimioterapia con fluoropirimidina o platino con un Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) estado funcional (EF) de 0 o 1.

##### Carcinoma hepatocelular

Cyramza como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC) que tienen una alfa fetoproteína (AFP) de  $\geq 400$  ng / ml, después de terapia previa con sorafenib.

#### Nueva dosificación

No administrar Cyramza como push o bolo intravenoso.

##### Dosis y esquema recomendados

##### Cáncer Gástrico

La dosis recomendada de Cyramza combinado con paclitaxel semanalmente es de 8 mg/kg cada 2 semanas administrada como perfusión intravenosa durante 60 minutos. Continuar con la administración de Cyramza hasta observar progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Cuando se administra combinado, administrar Cyramza antes de la administración de paclitaxel.

##### Carcinoma Hepatocelular

La dosis recomendada de Cyramza es de 8mg/kg cada 2 semanas administrada como perfusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos. Continuar con la administración de Cyramza hasta observar progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

##### Pre medicación

- Antes de cada perfusión de Cyramza, pre medicar a todos los pacientes con un antihistamínico H1 –intravenoso (por ej. clorhidrato de difenhidramina).

- También pre medicar con dexametasona (o equivalente) y acetaminofén antes de cada perfusión de Cyramza a los pacientes que experimentaron una reacción relacionada a la perfusión de grado 1 o 2 (ver Posología y Modo de Administración - Modificaciones de la dosis).

##### Modificaciones de la dosis

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones relacionadas a la perfusión (RRP)

- Reducir la velocidad de perfusión de Cyramza en un 50% en caso de RRP de Grado 1 o 2.
- Interrumpir en forma permanente la administración de Cyramza en caso de RRP de Grado 3 o 4.

Hipertensión

- Interrumpir la administración de Cyramza en caso de hipertensión grave hasta su control con tratamiento médico.
- Interrumpir en forma permanente la administración de Cyramza en caso de hipertensión grave que no pueda controlarse con tratamiento antihipertensivo.

Proteinuria

- Interrumpir la administración de Cyramza en caso de niveles de proteinuria  $\geq 2$  g/24 horas. Reiniciar el tratamiento a una dosis reducida (ver Tabla 2) una vez que el nivel de proteinuria retorne a  $< 2$  g/24 horas. Si el nivel de proteinuria vuelve a ser  $\geq 2$  g/24 horas, interrumpir la administración de Cyramza y reducir la dosis (ver Tabla 2) una vez que el nivel de proteinuria retorne a  $< 2$  g/24 horas.
- Interrumpir en forma permanente la administración de Cyramza en caso de proteinuria  $> 3$  g/24 horas o en el contexto de síndrome nefrótico.

Tabla 2: Reducciones de Dosis de Cyramza para Proteinuria

Dosis Inicial de Cyramza	Primera Reducción de Dosis a:	Segunda Reducción de Dosis a:
8 mg/kg	6 mg/kg	5 mg/kg
10 mg/kg	8 mg/kg	6 mg/kg

Complicaciones en la cicatrización de heridas

- Interrumpir la administración de Cyramza antes de la cirugía programada hasta que la herida cicatrice por completo.

Eventos tromboembólicos arteriales, perforación gastrointestinal, o sangrado de grado 3 ó 4

- Interrumpir en forma permanente Cyramza.

Para toxicidades relacionadas con paclitaxel, consulte la información para prescribir vigente.

Preparación para la administración

Inspeccionar el contenido del vial para detectar material particulado y cambio de color antes de la dilución. Descartar el vial si se identifica la presencia de material particulado o cambio de color. Conservar los viales en refrigeración a una temperatura de 2°C a 8°C hasta el momento de usar. Conservar el vial en el estuche para protegerlo de la luz.

- Calcular la dosis y el volumen requerido de Cyramza necesarios para preparar la solución para perfusión. Los viales contienen ya sea 100 mg/10 mL o 500 mg/50 mL a una concentración de 10 mg/mL de solución de Cyramza.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Extraer el volumen requerido de Cyramza y luego diluir sólo con solución de cloruro de sodio inyectable al 0,9% en un envase para perfusión intravenosa hasta un volumen final de 250 mL. No usar soluciones que contengan dextrosa.
- Invertir suavemente el envase para asegurar un mezclado adecuado.
- NO CONGELAR NI AGITAR la solución para perfusión. NO diluir con otras soluciones ni infundir junto con otros electrolitos o medicamentos.
- Conservar la solución diluida durante no más de 24 horas a una temperatura de 2°C a 8°C o 4 horas a temperatura no mayor a 30°C.
- Descartar el vial que contenga algún resto sin usar de Cyramza.

#### Administración

- Inspeccionar visualmente la solución diluida para detectar la presencia de material particulado y cambio de color antes de la administración. Si se identifican material particulado o cambio de color, desechar la solución.
- Administrar la perfusión de Cyramza diluida a través de la bomba de perfusión durante 60 minutos a través de una vía de perfusión por separado. Se recomienda el uso de un filtro de baja unión a proteínas de 0,22 micrones. Enjuagar la vía con solución de cloruro de sodio (0,9%) inyectable al final de la perfusión.

#### Nuevas precauciones y advertencias:

##### Hemorragia

Cyramza aumentó el riesgo de hemorragia y hemorragia gastrointestinal, incluidos eventos hemorrágicos graves y a veces fatales. En el Estudio 1, la incidencia de sangrado grave fue del 3,4% para Cyramza y del 2,6% para placebo. En el estudio 2, la incidencia de sangrado grave fue del 4,3% para Cyramza más paclitaxel y del 2,4% para placebo más paclitaxel.

En los Estudios 1 y 2 no se incorporaron pacientes con cáncer gástrico que recibían antiinflamatorios no esteroideos (AINEs); por lo tanto, se desconoce el riesgo de hemorragia gástrica en los pacientes con tumores gástricos tratados con Cyramza que reciben AINEs.

En el Estudio 3, la incidencia de sangrado grave fue del 2,4% para Cyramza más docetaxel y del 2,3% para placebo más docetaxel. Pacientes con cáncer pulmonar de células no-pequeñas que recibían anticoagulación terapéutica o tratamiento crónico con AINEs u otro tratamiento crónico con antiagregantes plaquetarios que no fueran aspirina una vez al día o con evidencia radiográfica de gran vía aérea o invasión de vasos sanguíneos, o cavitación intratumoral, fueron excluidos del Estudio 3; por lo tanto se desconoce el riesgo de hemorragia pulmonar en estos grupos de pacientes.

En el Estudio 4, la incidencia de sangrado grave fue del 2,5% para Cyramza más FOLFIRI y del 1,7% para placebo más FOLFIRI.

Interrumpir en forma permanente Cyramza en pacientes que experimenten sangrado grave.  
Eventos Tromboembólicos Arteriales

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se observaron eventos tromboembólicos arteriales (ETAs) serios, a veces fatales, entre ellos infarto de miocardio, paro cardíaco, accidente cerebrovascular, e isquemia cerebral en los estudios clínicos que incluyeron el 1,7% de 236 pacientes que recibieron Cyramza como monoterapia por cáncer gástrico en el Estudio 1. Se deberá interrumpir en forma permanente la administración de Cyramza en pacientes que experimenten un ETA grave.

#### Hipertensión

Se observó un aumento de la incidencia de hipertensión grave en pacientes que recibían Cyramza. En el Estudio 1 la incidencia fue del 8% en pacientes que recibieron Cyramza como monoterapia en comparación con el 3% para placebo ya para las poblaciones combinadas en REACH-2 y REACH (AFP  $\geq 400$  ng / mL), la incidencia fue del 13% para Cyramza como monoterapia en comparación con el 4% para placebo. La incidencia fue del 15% en pacientes que recibieron Cyramza más paclitaxel en comparación con el 3% para placebo más paclitaxel; en los pacientes que recibieron Cyramza más docetaxel la incidencia fue del 6% en comparación con el 2% de placebo más docetaxel; y en los pacientes que recibieron Cyramza más FOLFIRI la incidencia fue del 11% en comparación con el 3% para placebo más FOLFIRI.

Se deberá controlar la hipertensión antes de iniciar el tratamiento con Cyramza. Se deberá controlar la presión arterial cada dos semanas o con más frecuencia, según se indique durante el tratamiento.

Suspender temporalmente la administración de Cyramza en caso de hipertensión grave hasta que esté médicamente controlada. Interrumpir en forma permanente Cyramza en el caso de hipertensión médicamente significativa que no pueda ser controlada con tratamiento antihipertensivo o en pacientes con crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.

#### Reacciones Relacionadas a la Perfusión

Antes de la institución de las recomendaciones de pre medicación en los estudios clínicos de Cyramza, se observaron RRP's en 6 de 37 pacientes (16%), que incluyeron dos eventos graves. La mayoría de las RRP's en los estudios ocurrieron durante o después de la primera o segunda perfusión de Cyramza. Los síntomas de RRP's incluyeron escalofríos intensos/temblores, dolor/contracturas de espalda, dolor y/u opresión en el pecho, escalofríos, enrojecimiento, disnea, sibilancia, hipoxia, y parestesia. En los casos graves, los síntomas incluyeron broncoespasmo, taquicardia supraventricular, e hipotensión.

Controlar a los pacientes durante la perfusión para determinar signos y síntomas de RRP's en un ámbito que cuente con equipo de reanimación. Interrumpir de inmediato y en forma permanente Cyramza en el caso de RRP's de Grado 3 o 4.

#### Perforaciones Gastrointestinales

Cyramza es un tratamiento antiangiogénico que puede aumentar el riesgo de perforación gastrointestinal, un evento potencialmente fatal. En el Estudio 1, 2 de 236 pacientes (0,8%) quienes recibieron Cyramza como monoterapia tuvieron perforaciones gastrointestinales. En el Estudio 2, la incidencia de perforación gastrointestinal también aumentó en pacientes que recibieron Cyramza más paclitaxel (1,2%) en comparación con pacientes que recibieron

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



placebo más paclitaxel (0,3%). En el Estudio 3 la incidencia de perforación gastrointestinal fue del 1% para Cyramza más docetaxel y 0,3% para placebo más docetaxel. En el Estudio 4, la incidencia de perforación gastrointestinal fue del 1,7% para Cyramza más FOLFIRI y 0,6% para placebo más FOLFIRI. Interrumpir en forma permanente la administración de Cyramza en pacientes que presenten perforación gastrointestinal.

#### Deterioro de la Cicatrización de Heridas

El deterioro de la cicatrización de heridas puede producirse con anticuerpos que inhiben la vía de VEGF. No se ha estudiado Cyramza en pacientes con heridas serias o que no cicatrizan. Cyramza, un tratamiento antiangiogénico, tiene el potencial de afectar adversamente la cicatrización de heridas. Interrumpir el tratamiento con Cyramza en pacientes con deterioro de la cicatrización de heridas.

Suspender la administración de Cyramza antes de la cirugía. Reanudar después de la intervención quirúrgica de acuerdo con el criterio médico para una adecuada cicatrización de la herida. Si el paciente presenta complicaciones de la cicatrización de heridas durante el tratamiento, interrumpir la administración de Cyramza hasta que la herida cicatrice por completo.

#### Deterioro Hepático

Se informó deterioro clínico, manifestado por aparición o agravamiento de encefalopatía, ascitis, o síndrome hepatorenal en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C que recibían Cyramza como monoterapia. Se debe utilizar Cyramza en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C sólo si se considera que los beneficios potenciales del tratamiento superan los riesgos de deterioro clínico.

Según datos combinados de seguridad de REACH-2 y REACH, pacientes con CHC con cirrosis Child-Pugh A, la encefalopatía hepática fue mayor en los pacientes que recibieron Cyramza (4.7%) en comparación con los pacientes que recibieron placebo (0.9%)

#### Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible

Se ha informado Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR) con una tasa <0,1% en los estudios clínicos de Cyramza. Se deberá confirmar el diagnóstico de SLPR mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN) e interrumpir la administración de Cyramza en pacientes que desarrollen síntomas de SLPR. Los síntomas pueden resolverse o mejorar en días, aunque algunos pacientes con SLPR pueden tener secuelas neurológicas permanentes o fallecer.

#### Proteinuria incluyendo Síndrome Nefrótico

En el Estudio 4, la proteinuria grave ocurrió con más frecuencia en los pacientes tratados con Cyramza más FOLFIRI en comparación con pacientes que recibieron placebo más FOLFIRI. Se reportó proteinuria grave en el 3% de los pacientes tratados con Cyramza más FOLFIRI (incluyendo 3 casos [0,6%] de síndrome nefrótico), en comparación con el 0,2% de los pacientes tratados con placebo más FOLFIRI.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Monitorear la proteinuria con tira reactiva de orina y/o la relación de proteína creatinina urinaria para el desarrollo de un empeoramiento de la proteinuria durante el tratamiento con Cyramza.

Suspender Cyramza para niveles de proteína urinaria de 2 o más gramos en 24 horas. Reiniciar Cyramza a una dosis reducida una vez que el nivel de proteína urinaria retorne a menos de 2 gramos en 24 horas. Interrumpir en forma permanente Cyramza para niveles de proteína urinaria mayores de 3 gramos en 24 horas o con el establecimiento de síndrome nefrótico.

#### Disfunción Tiroidea

Monitorear la función tiroidea durante el tratamiento con Cyramza. En el Estudio 4, la incidencia de hipotiroidismo reportado como un evento adverso fue de 2,6% en los pacientes tratados con Cyramza más FOLFIRI y de 0,9% en los pacientes tratados con placebo más FOLFIRI.

#### Toxicidad Embriofetal

Sobre la base de su mecanismo de acción, Cyramza puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Los modelos en animales relacionan la angiogénesis, el VEGF y el Receptor 2 del VEGF (VEGFR2) con aspectos esenciales de la reproducción femenina, el desarrollo embriofetal y el desarrollo posnatal. Aconsejar a las mujeres embarazadas acerca del potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo a utilizar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Cyramza y durante al menos 3 meses después de la última dosis de Cyramza.

#### Uso en poblaciones específicas

##### Embarazo

##### Resumen de riesgos

Sobre la base de su mecanismo de acción (ver Propiedades Farmacológicas – Mecanismo de acción), Cyramza puede causar daño fetal. Los modelos en animales relacionan la angiogénesis, el VEGF y el Receptor 2 del VEGF (VEGFR2) con aspectos esenciales de la reproducción femenina, el desarrollo embriofetal, y el desarrollo posnatal. No hay datos disponibles acerca del uso de Cyramza en mujeres embarazadas para informar los riesgos asociados al medicamento. No se han realizado estudios en animales para evaluar el efecto de ramucirumab sobre la reproducción y el desarrollo fetal. Los antecedentes de riesgo de las principales anomalías congénitas y aborto involuntario para la población indicada son desconocidos. En la población general de los Estados Unidos el antecedente de riesgo estimado de las principales anomalías congénitas y aborto involuntario en los embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4% y 15-20% respectivamente. Informar a las mujeres embarazadas acerca del potencial riesgo para el feto.

##### Datos

##### Datos en animales

No se han realizado estudios en animales para evaluar específicamente el efecto del ramucirumab sobre la reproducción y el desarrollo fetal. En ratones, la pérdida del gen del VEGFR2 causó muerte embriofetal y estos fetos carecían de vasos sanguíneos e islotes

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sanguíneos organizados en el saco vitelino. En otros modelos, la señalización del VEGFR2 estuvo asociada con desarrollo y mantenimiento de la función vascular endometrial y placentaria, implantación exitosa de blastocitos, diferenciación vascular materna y feto-placentaria, y desarrollo durante los primeros meses del embarazo en roedores y primates no humanos. La interrupción de la señalización del VEGF también ha estado asociada con anomalías del desarrollo que incluyen desarrollo insuficiente de la región craneana, de las patas delanteras, del prosencéfalo, del corazón, y de los vasos sanguíneos.

#### Lactancia

##### Resumen de riesgos

No hay información sobre la presencia de ramucirumab en la leche materna, los efectos en el lactante amamantado con leche materna o los efectos en la producción de leche. La IgG humana está presente en la leche materna, pero los datos publicados indican que los anticuerpos de la leche materna no ingresan a la circulación del neonato ni del lactante en cantidades sustanciales. Debido al riesgo potencial de reacciones adversas serias del ramucirumab en los lactantes, aconsejar a las mujeres que no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con Cyramza.

##### Mujeres y hombres con potencial reproductivo

##### Anticoncepción

##### Mujeres

Sobre la base de su mecanismo de acción, Cyramza puede causar daño fetal. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo a utilizar anticonceptivos eficaces mientras reciben Cyramza y durante al menos 3 meses después de la última dosis de Cyramza.

##### Infertilidad

##### Mujeres

Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que sobre la base de los datos animales Cyramza puede deteriorar la fertilidad.

##### Uso en niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Cyramza en niños menores de 18 años. En estudios en animales, se identificaron efectos sobre las placas de crecimiento epifisario. En monos cynomolgus, la anatomía patológica reveló efectos adversos sobre la placa de crecimiento epifisario (engrosamiento y osteocondropatía) con todas las dosis evaluadas (5-50 mg/kg). La exposición a la dosis mínima semanal de ramucirumab evaluada en monos cynomolgus fue 0,2 veces la exposición en humanos a la dosis recomendada de ramucirumab como monoterapia.

##### Uso en ancianos

De los 563 pacientes tratados con Cyramza en dos estudios clínicos aleatorios de cáncer gástrico, el 36% tenía 65 años y más, mientras que el 7% tenía 75 años y más. No se observaron diferencias globales en la seguridad o la eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



De los 1253 pacientes en el Estudio 3, 455 (36%) tenían 65 años y más y 84 (7%) tenían 75 años y más. De los 627 pacientes que recibieron Cyramza más docetaxel en el Estudio 3, 237 (38%) tenían 65 años y más, mientras que 45 (7%) tenían 75 años y más. En un análisis exploratorio de los subgrupos del Estudio 3, el hazard ratio de supervivencia global en los pacientes con menos de 65 años de edad, fue 0,74 (IC del 95%: 0,62; 0,87) y en los pacientes con 65 años o más fue 1,10 (IC del 95%: 0,89; 1,36)

De los 529 pacientes que recibieron Cyramza más FOLFIRI en el Estudio 4, 209 (40%) tenían 65 años y más, mientras que 51 (10%) tenían 75 años y más. En general, no se observaron diferencias en la seguridad o eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes

De los 316 pacientes que recibieron Cyramza en REACH-2 y REACH (pacientes con AFP  $\geq 400$  ng / mL), el 46% tenía 65 años o más, mientras que el 16% tenía 75 años o más. En general, no se observaron diferencias en la seguridad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes (ver Reacciones adversas). De los 197 pacientes tratados con Cyramza en REACH-2, el 48% tenía 65 años o más, mientras que el 19% tenía 75 años y más. En general, no se observaron diferencias en la eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes.

#### Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal sobre la base del análisis farmacocinético poblacional.

#### Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total dentro del límite superior de lo normal [LSN] y aspartato aminotransferasa [AST] > LSN o bilirrubina total >1,0-1,5 veces el LSN y cualquiera AST) o moderada (bilirrubina total >1,5-3,0 veces LSN y cualquiera AST) sobre la base del análisis farmacocinético poblacional. Se informó deterioro clínico en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C que recibieron Cyramza como monoterapia.

#### Nuevas reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas al fármaco se describen en mayor detalle en otras secciones del inserto:

- Hemorragia
- Eventos tromboembólicos arteriales
- Hipertensión
- Reacciones relacionadas a la perfusión
- Perforación gastrointestinal
- Deterioro de la cicatrización de heridas
- Pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C
- Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible
- Proteinuria incluyendo Síndrome Nefrótico
- Disfunción tiroidea

#### Experiencia en estudios clínicos

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

**Cáncer Gástrico**

Los datos de seguridad se presentan a partir de dos estudios clínicos aleatorizado, controlados con placebo, en los que los pacientes recibieron Cyramza: El Estudio 1 fue un estudio clínico aleatorizado (2:1), doble ciego en el que 351 pacientes recibieron Cyramza 8 mg/kg por vía intravenosa cada dos semanas o placebo cada dos semanas, y el Estudio 2 fue un estudio clínico doble ciego, aleatorizado (1:1) en el que 656 pacientes recibieron paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> en los días 1, 8, y 15 de cada ciclo de 28 días más Cyramza 8 mg/kg por vía intravenosa cada dos semanas, o placebo cada dos semanas. Ambos estudios excluyeron a los pacientes que tenían un Estado Funcional (EF) de acuerdo con el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 2 o más, hipertensión no controlada, cirugía mayor dentro de los 28 días, o que recibían tratamiento crónico con antiagregantes plaquetarios que no fueran aspirina una vez al día. El Estudio 1 excluyó a los pacientes con nivel de bilirrubina  $\geq 1,5$  mg/dL y el Estudio 2 excluyó a los pacientes con nivel de bilirrubina  $> 1,5$  veces el límite superior del valor normal (LSN).

**Cyramza Administrado en combinación con Paclitaxel**

De 327 pacientes que recibieron Cyramza como monoterapia (población de seguridad) en el Estudio 2, la mediana de edad era de 60 años; el 31% eran mujeres; el 63% de raza blanca, y el 33% asiáticos. Los pacientes en el Estudio 2 recibieron una mediana de 9 dosis de Cyramza; la mediana de duración de la exposición fue de 18 semanas, y 93 pacientes (28% de 327) recibieron Cyramza durante por lo menos seis meses.

En el Estudio 2, las reacciones adversas más frecuentes (todos los grados) observadas en los pacientes tratados con Cyramza más paclitaxel con una tasa  $\geq 30\%$  y  $\geq 2\%$  mayor que con placebo más paclitaxel fueron fatiga, neutropenia, diarrea, y epistaxis. Los eventos adversos serios más frecuentes con Cyramza más paclitaxel fueron neutropenia (3,7%) y neutropenia febril (2,4%); 19% de los pacientes tratados con Cyramza más paclitaxel recibieron factores estimulantes de colonias de granulocitos. Las reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción de alguno de los componentes de la combinación Cyramza más paclitaxel en el 2% o más de los pacientes del Estudio 2 fueron neutropenia (4%) y trombocitopenia (3%).

En la tabla 3 se observa la frecuencia y la intensidad de las reacciones adversas ocurridas en el Estudio 2.

Tabla 3: Reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia  $\geq 5\%$  y una diferencia  $\geq 2\%$  entre los grupos en los pacientes que recibieron Cyramza más Paclitaxel en el Estudio 2

Reacciones adversas (MedDRA) Clasificación por órganos y sistemas	Cyramza más Paclitaxel (N=327)		Placebo más Paclitaxel (N=329)	
	Todos los grados	Grado $\geq 3$ (Frecuencia)	Todos los grados	Grado $\geq 3$ (Frecuencia)

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	(Frecuencia %)	%	(Frecuencia %)	%
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>				
Neutropenia	54	41	31	19
Trombocitopenia	13	2	6	2
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea	32	4	23	2
Eventos hemorrágicos gastrointestinales	10	4	6	2
Estomatitis	20	1	7	1
<b>Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración</b>				
Fatiga/Astenia	57	12	44	6
Edema periférico	25	2	14	1
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>				
Hipoalbuminemia	11	1	5	1
<b>Trastornos renales y urinarios</b>				
Proteinuria	17	1	6	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Epistaxis	31	0	7	0
<b>Trastorno vascular</b>				
Hipertensión	25	15	6	3

Las reacciones adversas clínicamente relevantes informadas en  $\geq 1\%$  y  $< 5\%$  de los pacientes tratados con Cyramza más paclitaxel en el Estudio 2 fueron sepsis (3,1% Cyramza más paclitaxel versus 1,8% para placebo más paclitaxel) y perforaciones gastrointestinales (1,2% Cyramza más paclitaxel versus 0,3% para placebo más paclitaxel).

Carcinoma hepatocelular

Los datos reflejan datos de seguridad combinados de la exposición a Cyramza en dos ensayos clínicos multinacionales, aleatorizados, doble ciego, en los que los pacientes con carcinoma hepatocelular recibieron Cyramza 8 mg/kg por vía intravenosa cada dos semanas (n = 316) o placebo cada dos semanas (n = 223). Los datos de seguridad combinados fueron de REACH-2 (n = 292 pacientes asignados al azar 2:1 Cyramza a placebo) y el subgrupo de pacientes con AFP  $\geq 400$  ng / ml de REACH (n = 247 pacientes asignados al azar 1: 1). Los pacientes tuvieron una progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento con sorafenib o que fueran intolerantes al sorafenib, que se encontraban en el estadio B del Cáncer de hígado de Barcelona Clinic (BCLC) y que ya no eran susceptibles de recibir terapia locorregional, o estaban en el estadio C del BCLC.

En la población combinada de pacientes de REACH-2 y REACH, los pacientes recibieron una mediana de 5 dosis (rango 1-51) de Cyramza y la duración media de la exposición fue de 12 semanas (rango 2-107 semanas).

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los estudios excluyeron a pacientes con un estado de rendimiento de ECOG de 2 o más, Child-Pugh Clase B o C, ascitis clínicamente significativa, historia de encefalopatía hepática o actual, hipertensión no controlada, cirugía mayor dentro de los 28 días, o que recibían tratamiento crónico con antiagregantes plaquetarios que no fueran aspirina una vez al día, y bilirrubina más de 1.5 veces el ULN o  $\geq 3$  mg / dL. Se excluyeron los pacientes con sangrado variceal severo en los 3 meses previos al tratamiento y los pacientes con varices con alto riesgo de sangrado. Características demográficas y de enfermedad de la línea de base para la población de seguridad combinada: la edad media fue de 63 años; el 80% de los pacientes eran hombres; el 54% eran asiáticos; el 54% tenía ECOG PS 0, el 42% tenía hepatitis B, el 26% tenía hepatitis C y el 21% tenía un consumo de alcohol previo significativo.

Las reacciones adversas más comunes (todos los grados) observadas en pacientes tratados con Cyramza a una tasa de  $\geq 20\%$  y  $\geq 2\%$  y más altas que el placebo fueron el edema periférico y la hipertensión. Las interrupciones del tratamiento debidas a reacciones adversas ocurrieron en el 5,1% de los pacientes tratados con Cyramza, siendo la proteinuria la más frecuente (2,5%). En los pacientes tratados con placebo, no hubo interrupciones debido a reacciones adversas.

El evento adverso grave más común con Cyramza basado en datos agrupados de REACH-2 y REACH fue la ascitis (2,8%).

La Tabla 4 proporciona la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas en la población de seguridad combinada.

Tabla 4: Reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia  $\geq 5\%$  y una diferencia  $\geq 2\%$  entre los grupos en los pacientes que recibieron Cyramza en los datos combinados de REACH-2 y REACH (Pacientes con AFP  $\geq 400$  ng/mL).

Reacciones adversas (MedDRA) Clasificación por órganos y sistemas	Cyramza (N=316)		Placebo (N=223)	
	Todos los grados (Frecuencia %)	Grado $\geq 3$ (Frecuencia %)	Todos los grados (Frecuencia %)	Grado $\geq 3$ (Frecuencia %)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>				
Neutropenia	7	3	<1	<1
Trombocitopenia	15	5	5	<1
<b>Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración</b>				
Reacciones en el sitio de perfusión	9	<1	3	0
Edema periférico	29	<1	17	0
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>				
Hipoalbuminemia	13	<1	5	<1
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dolor de cabeza	17	<1	6	<1
<b>Trastornos renales y urinarios</b>				
Proteinuria <sup>a</sup>	19	1	5	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Epistaxis	12	<1	5	0
<b>Trastorno vascular</b>				
Hipertensión	22	13	9	4

<sup>a</sup> Incluye 1 paciente con síndrome nefrótico en el grupo de tratamiento con Cyramza. Las reacciones adversas clínicamente relevantes informadas en  $\geq 1\%$  y  $< 5\%$  de los pacientes tratados con Cyramza en los datos de la población de seguridad combinada que recibió Cyramza como monoterapia para carcinoma hepatocelular, consistió en encefalopatía hepática (4.7% con Cyramza versus 0.9% para placebo).

**Inmunogenicidad**

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial de inmunogenicidad. En 25 estudios clínicos, 94/3059 (3,1%) de los pacientes tratados con Cyramza evaluados por un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) fueron positivos para anticuerpos anti-ramucirumab emergentes del tratamiento. Se detectaron anticuerpos neutralizantes en 14 de los 94 pacientes que fueron positivos para anticuerpos anti-ramucirumab emergentes del tratamiento.

La detección de formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad para anticuerpos (incluidos anticuerpos neutralizantes) en el ensayo puede verse afectada por diversos factores que incluyen metodología del ensayo, manipulación de las muestras, momento de la toma de muestras, medicaciones concomitantes, y enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra Cyramza con las incidencias de anticuerpos contra otros productos puede inducir a error.

**Experiencia postcomercialización**

La siguiente reacción adversa se identificó durante el uso posterior a la aprobación de Cyramza. Debido a que tales reacciones se informan voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco:

- Microangiopatía trombótica

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación/ grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Información para prescribir Versión CDS28SEP2018 PTC v1.0 (09May19)

#### **Nuevas indicaciones:**

##### **Cáncer Gástrico**

Cyramza, en combinación con paclitaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico o con adenocarcinoma de la unión gastroesofágica avanzado o metastásico, con progresión de la enfermedad posterior a la quimioterapia con fluoropirimidina o platino con un Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) estado funcional (EF) de 0 o 1.

##### **Carcinoma hepatocelular**

Cyramza como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC) que tienen una alfa fetoproteína (AFP) de  $\geq 400$  ng / ml, después de terapia previa con sorafenib.

#### **Nueva dosificación**

**No administrar Cyramza como push o bolo intravenoso.**

#### **Dosis y esquema recomendados**

##### **Cáncer Gástrico**

La dosis recomendada de Cyramza combinado con paclitaxel semanalmente es de 8 mg/kg cada 2 semanas administrada como perfusión intravenosa durante 60 minutos. Continuar con la administración de Cyramza hasta observar progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Cuando se administra combinado, administrar Cyramza antes de la administración de paclitaxel.

##### **Carcinoma Hepatocelular**

La dosis recomendada de Cyramza es de 8mg/kg cada 2 semanas administrada como perfusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos. Continuar con la administración de Cyramza hasta observar progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

#### **Pre medicación**

- Antes de cada perfusión de Cyramza, pre medicar a todos los pacientes con un antihistamínico H1 –intravenoso (por ej. clorhidrato de difenhidramina).
- También pre medicar con dexametasona (o equivalente) y acetaminofén antes de cada perfusión de Cyramza a los pacientes que experimentaron una reacción relacionada a la perfusión de grado 1 o 2.

#### **Modificaciones de la dosis**

##### **Reacciones relacionadas a la perfusión (RRP)**

- Reducir la velocidad de perfusión de Cyramza en un 50% en caso de RRP de Grado 1 o 2.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Interrumpir en forma permanente la administración de Cyramza en caso de RRP de Grado 3 o 4.

**Hipertensión**

- Interrumpir la administración de Cyramza en caso de hipertensión grave hasta su control con tratamiento médico.

- Interrumpir en forma permanente la administración de Cyramza en caso de hipertensión grave que no pueda controlarse con tratamiento antihipertensivo.

**Proteinuria**

- Interrumpir la administración de Cyramza en caso de niveles de proteinuria  $\geq 2$  g/24 horas. Reiniciar el tratamiento a una dosis reducida (ver Tabla 2) una vez que el nivel de proteinuria retorne a  $< 2$  g/24 horas. Si el nivel de proteinuria vuelve a ser  $\geq 2$  g/24 horas, interrumpir la administración de Cyramza y reducir la dosis (ver Tabla 2) una vez que el nivel de proteinuria retorne a  $< 2$  g/24 horas.

- Interrumpir en forma permanente la administración de Cyramza en caso de proteinuria  $> 3$  g/24 horas o en el contexto de síndrome nefrótico.

Tabla 2: Reducciones de Dosis de Cyramza para Proteinuria

Dosis Inicial de Cyramza	Primera Reducción de Dosis a:	Segunda Reducción de Dosis a:
8 mg/kg	6 mg/kg	5 mg/kg
10 mg/kg	8 mg/kg	6 mg/kg

**Complicaciones en la cicatrización de heridas**

- Interrumpir la administración de Cyramza antes de la cirugía programada hasta que la herida cicatrice por completo.

**Eventos tromboembólicos arteriales, perforación gastrointestinal, o sangrado de grado 3 ó 4**

- Interrumpir en forma permanente Cyramza.

Para toxicidades relacionadas con paclitaxel, consulte la información para prescribir vigente.

**Preparación para la administración**

Inspeccionar el contenido del vial para detectar material particulado y cambio de color antes de la dilución. Descartar el vial si se identifica la presencia de material particulado o cambio de color. Conservar los viales en refrigeración a una temperatura de 2°C a 8°C hasta el momento de usar. Conservar el vial en el estuche para protegerlo de la luz.

- Calcular la dosis y el volumen requerido de Cyramza necesarios para preparar la solución para perfusión. Los viales contienen ya sea 100 mg/10 mL o 500 mg/50 mL a una concentración de 10 mg/mL de solución de Cyramza.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Extraer el volumen requerido de Cyramza y luego diluir sólo con solución de cloruro de sodio inyectable al 0,9% en un envase para perfusión intravenosa hasta un volumen final de 250 mL. No usar soluciones que contengan dextrosa.
- Invertir suavemente el envase para asegurar un mezclado adecuado.
- **NO CONGELAR NI AGITAR** la solución para perfusión. **NO** diluir con otras soluciones ni infundir junto con otros electrolitos o medicamentos.
- Conservar la solución diluida durante no más de 24 horas a una temperatura de 2°C a 8°C o 4 horas a temperatura no mayor a 30°C.
- Descartar el vial que contenga algún resto sin usar de Cyramza.

#### Administración

- Inspeccionar visualmente la solución diluida para detectar la presencia de material particulado y cambio de color antes de la administración. Si se identifican material particulado o cambio de color, desechar la solución.
- Administrar la perfusión de Cyramza diluida a través de la bomba de perfusión durante 60 minutos a través de una vía de perfusión por separado. Se recomienda el uso de un filtro de baja unión a proteínas de 0,22 micrones. Enjuagar la vía con solución de cloruro de sodio (0,9%) inyectable al final de la perfusión.

#### Nuevas precauciones y advertencias:

##### Hemorragia

Cyramza aumentó el riesgo de hemorragia y hemorragia gastrointestinal, incluidos eventos hemorrágicos graves y a veces fatales. En el Estudio 1, la incidencia de sangrado grave fue del 3,4% para Cyramza y del 2,6% para placebo. En el estudio 2, la incidencia de sangrado grave fue del 4,3% para Cyramza más paclitaxel y del 2,4% para placebo más paclitaxel.

En los Estudios 1 y 2 no se incorporaron pacientes con cáncer gástrico que recibían antiinflamatorios no esteroideos (AINEs); por lo tanto, se desconoce el riesgo de hemorragia gástrica en los pacientes con tumores gástricos tratados con Cyramza que reciben AINEs.

En el Estudio 3, la incidencia de sangrado grave fue del 2,4% para Cyramza más docetaxel y del 2,3% para placebo más docetaxel. Pacientes con cáncer pulmonar de células no-pequeñas que recibían anticoagulación terapéutica o tratamiento crónico con AINEs u otro tratamiento crónico con antiagregantes plaquetarios que no fueran aspirina una vez al día o con evidencia radiográfica de gran vía aérea o invasión de vasos sanguíneos, o cavitación intratumoral, fueron excluidos del Estudio 3; por lo tanto se desconoce el riesgo de hemorragia pulmonar en estos grupos de pacientes.

En el Estudio 4, la incidencia de sangrado grave fue del 2,5% para Cyramza más FOLFIRI y del 1,7% para placebo más FOLFIRI.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Interrumpir en forma permanente Cyramza en pacientes que experimenten sangrado grave.**

#### **Eventos Tromboembólicos Arteriales**

Se observaron eventos tromboembólicos arteriales (ETAs) serios, a veces fatales, entre ellos infarto de miocardio, paro cardíaco, accidente cerebrovascular, e isquemia cerebral en los estudios clínicos que incluyeron el 1,7% de 236 pacientes que recibieron Cyramza como monoterapia por cáncer gástrico en el Estudio 1. Se deberá interrumpir en forma permanente la administración de Cyramza en pacientes que experimenten un ETA grave.

#### **Hipertensión**

Se observó un aumento de la incidencia de hipertensión grave en pacientes que recibían Cyramza. En el Estudio 1 la incidencia fue del 8% en pacientes que recibieron Cyramza como monoterapia en comparación con el 3% para placebo ya para las poblaciones combinadas en REACH-2 y REACH (AFP  $\geq 400$  ng / mL), la incidencia fue del 13% para Cyramza como monoterapia en comparación con el 4% para placebo. La incidencia fue del 15% en pacientes que recibieron Cyramza más paclitaxel en comparación con el 3% para placebo más paclitaxel; en los pacientes que recibieron Cyramza más docetaxel la incidencia fue del 6% en comparación con el 2% de placebo más docetaxel; y en los pacientes que recibieron Cyramza más FOLFIRI la incidencia fue del 11% en comparación con el 3% para placebo más FOLFIRI.

Se deberá controlar la hipertensión antes de iniciar el tratamiento con Cyramza. Se deberá controlar la presión arterial cada dos semanas o con más frecuencia, según se indique durante el tratamiento.

Suspender temporalmente la administración de Cyramza en caso de hipertensión grave hasta que esté médicamente controlada. Interrumpir en forma permanente Cyramza en el caso de hipertensión médicamente significativa que no pueda ser controlada con tratamiento antihipertensivo o en pacientes con crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.

#### **Reacciones Relacionadas a la Perfusión**

Antes de la institución de las recomendaciones de pre medicación en los estudios clínicos de Cyramza, se observaron RRP's en 6 de 37 pacientes (16%), que incluyeron dos eventos graves. La mayoría de las RRP's en los estudios ocurrieron durante o después de la primera o segunda perfusión de Cyramza. Los síntomas de RRP's incluyeron escalofríos intensos/temblores, dolor/contracturas de espalda, dolor y/u opresión en el pecho, escalofríos, enrojecimiento, disnea, sibilancia, hipoxia, y parestesia. En los casos graves, los síntomas incluyeron broncoespasmo, taquicardia supraventricular, e hipotensión.

Controlar a los pacientes durante la perfusión para determinar signos y síntomas de RRP's en un ámbito que cuente con equipo de reanimación. Interrumpir de inmediato y en forma permanente Cyramza en el caso de RRP's de Grado 3 o 4.

#### **Perforaciones Gastrointestinales**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cyramza es un tratamiento antiangiogénico que puede aumentar el riesgo de perforación gastrointestinal, un evento potencialmente fatal. En el Estudio 1, 2 de 236 pacientes (0,8%) quienes recibieron Cyramza como monoterapia tuvieron perforaciones gastrointestinales. En el Estudio 2, la incidencia de perforación gastrointestinal también aumentó en pacientes que recibieron Cyramza más paclitaxel (1,2%) en comparación con pacientes que recibieron placebo más paclitaxel (0,3%). En el Estudio 3 la incidencia de perforación gastrointestinal fue del 1% para Cyramza más docetaxel y 0,3% para placebo más docetaxel. En el Estudio 4, la incidencia de perforación gastrointestinal fue del 1,7% para Cyramza más FOLFIRI y 0,6% para placebo más FOLFIRI. Interrumpir en forma permanente la administración de Cyramza en pacientes que presenten perforación gastrointestinal.

#### **Deterioro de la Cicatrización de Heridas**

El deterioro de la cicatrización de heridas puede producirse con anticuerpos que inhiben la vía de VEGF. No se ha estudiado Cyramza en pacientes con heridas serias o que no cicatrizan. Cyramza, un tratamiento antiangiogénico, tiene el potencial de afectar adversamente la cicatrización de heridas. Interrumpir el tratamiento con Cyramza en pacientes con deterioro de la cicatrización de heridas.

Suspender la administración de Cyramza antes de la cirugía. Reanudar después de la intervención quirúrgica de acuerdo con el criterio médico para una adecuada cicatrización de la herida. Si el paciente presenta complicaciones de la cicatrización de heridas durante el tratamiento, interrumpir la administración de Cyramza hasta que la herida cicatrice por completo.

#### **Deterioro Hepático**

Se informó deterioro clínico, manifestado por aparición o agravamiento de encefalopatía, ascitis, o síndrome hepatorenal en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C que recibían Cyramza como monoterapia. Se debe utilizar Cyramza en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C sólo si se considera que los beneficios potenciales del tratamiento superan los riesgos de deterioro clínico.

Según datos combinados de seguridad de REACH-2 y REACH, pacientes con CHC con cirrosis Child-Pugh A, la encefalopatía hepática fue mayor en los pacientes que recibieron Cyramza (4.7%) en comparación con los pacientes que recibieron placebo (0.9%)

#### **Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible**

Se ha informado Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR) con una tasa <0,1% en los estudios clínicos de Cyramza. Se deberá confirmar el diagnóstico de SLPR mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN) e interrumpir la administración de Cyramza en pacientes que desarrollen síntomas de SLPR. Los síntomas pueden resolverse o mejorar en días, aunque algunos pacientes con SLPR pueden tener secuelas neurológicas permanentes o fallecer.

#### **Proteinuria incluyendo Síndrome Nefrótico**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el Estudio 4, la proteinuria grave ocurrió con más frecuencia en los pacientes tratados con Cyramza más FOLFIRI en comparación con pacientes que recibieron placebo más FOLFIRI. Se reportó proteinuria grave en el 3% de los pacientes tratados con Cyramza más FOLFIRI (incluyendo 3 casos [0,6%] de síndrome nefrótico), en comparación con el 0,2% de los pacientes tratados con placebo más FOLFIRI.

Monitorear la proteinuria con tira reactiva de orina y/o la relación de proteína creatinina urinaria para el desarrollo de un empeoramiento de la proteinuria durante el tratamiento con Cyramza.

Suspender Cyramza para niveles de proteína urinaria de 2 o más gramos en 24 horas. Reiniciar Cyramza a una dosis reducida una vez que el nivel de proteína urinaria retorne a menos de 2 gramos en 24 horas. Interrumpir en forma permanente Cyramza para niveles de proteína urinaria mayores de 3 gramos en 24 horas o con el establecimiento de síndrome nefrótico.

#### Disfunción Tiroidea

Monitorear la función tiroidea durante el tratamiento con Cyramza. En el Estudio 4, la incidencia de hipotiroidismo reportado como un evento adverso fue de 2,6% en los pacientes tratados con Cyramza más FOLFIRI y de 0,9% en los pacientes tratados con placebo más FOLFIRI.

#### Toxicidad Embriofetal

Sobre la base de su mecanismo de acción, Cyramza puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Los modelos en animales relacionan la angiogénesis, el VEGF y el Receptor 2 del VEGF (VEGFR2) con aspectos esenciales de la reproducción femenina, el desarrollo embriofetal y el desarrollo posnatal. Aconsejar a las mujeres embarazadas acerca del potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo a utilizar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Cyramza y durante al menos 3 meses después de la última dosis de Cyramza.

#### Uso en poblaciones especiales

##### Embarazo

##### Resumen de riesgos

Sobre la base de su mecanismo de acción, Cyramza puede causar daño fetal. Los modelos en animales relacionan la angiogénesis, el VEGF y el Receptor 2 del VEGF (VEGFR2) con aspectos esenciales de la reproducción femenina, el desarrollo embriofetal, y el desarrollo posnatal. No hay datos disponibles acerca del uso de Cyramza en mujeres embarazadas para informar los riesgos asociados al medicamento. No se han realizado estudios en animales para evaluar el efecto de ramucirumab sobre la reproducción y el desarrollo fetal. Los antecedentes de riesgo de las principales anomalías congénitas y aborto involuntario para la población indicada son desconocidos. En la población general de los Estados Unidos el antecedente de riesgo estimado de las principales anomalías congénitas y aborto

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



involuntario en los embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4% y 15-20% respectivamente. Informar a las mujeres embarazadas acerca del potencial riesgo para el feto.

#### Datos

##### Datos en animales

No se han realizado estudios en animales para evaluar específicamente el efecto del ramucirumab sobre la reproducción y el desarrollo fetal. En ratones, la pérdida del gen del VEGFR2 causó muerte embriofetal y estos fetos carecían de vasos sanguíneos e islotes sanguíneos organizados en el saco vitelino. En otros modelos, la señalización del VEGFR2 estuvo asociada con desarrollo y mantenimiento de la función vascular endometrial y placentaria, implantación exitosa de blastocitos, diferenciación vascular materna y feto-placentaria, y desarrollo durante los primeros meses del embarazo en roedores y primates no humanos. La interrupción de la señalización del VEGF también ha estado asociada con anomalías del desarrollo que incluyen desarrollo insuficiente de la región craneana, de las patas delanteras, del prosencéfalo, del corazón, y de los vasos sanguíneos.

##### Lactancia

#### Resumen de riesgos

No hay información sobre la presencia de ramucirumab en la leche materna, los efectos en el lactante amamantado con leche materna o los efectos en la producción de leche. La IgG humana está presente en la leche materna, pero los datos publicados indican que los anticuerpos de la leche materna no ingresan a la circulación del neonato ni del lactante en cantidades sustanciales. Debido al riesgo potencial de reacciones adversas serias del ramucirumab en los lactantes, aconsejar a las mujeres que no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con Cyramza.

#### Mujeres y hombres con potencial reproductivo

##### Anticoncepción

##### Mujeres

Sobre la base de su mecanismo de acción, Cyramza puede causar daño fetal. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo a utilizar anticonceptivos eficaces mientras reciben Cyramza y durante al menos 3 meses después de la última dosis de Cyramza.

##### Infertilidad

##### Mujeres

Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que sobre la base de los datos animales Cyramza puede deteriorar la fertilidad.

#### Uso en niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Cyramza en niños menores de 18 años. En estudios en animales, se identificaron efectos sobre las placas de

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



crecimiento epifisario. En monos cynomolgus, la anatomía patológica reveló efectos adversos sobre la placa de crecimiento epifisario (engrosamiento y osteocondropatía) con todas las dosis evaluadas (5-50 mg/kg). La exposición a la dosis mínima semanal de ramucirumab evaluada en monos cynomolgus fue 0,2 veces la exposición en humanos a la dosis recomendada de ramucirumab como monoterapia.

#### Uso en ancianos

De los 563 pacientes tratados con Cyramza en dos estudios clínicos aleatorios de cáncer gástrico, el 36% tenía 65 años y más, mientras que el 7% tenía 75 años y más. No se observaron diferencias globales en la seguridad o la eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes.

De los 1253 pacientes en el Estudio 3, 455 (36%) tenían 65 años y más y 84 (7%) tenían 75 años y más. De los 627 pacientes que recibieron Cyramza más docetaxel en el Estudio 3, 237 (38%) tenían 65 años y más, mientras que 45 (7%) tenían 75 años y más. En un análisis exploratorio de los subgrupos del Estudio 3, el hazard ratio de supervivencia global en los pacientes con menos de 65 años de edad, fue 0,74 (IC del 95%: 0,62; 0,87) y en los pacientes con 65 años o más fue 1,10 (IC del 95%: 0,89; 1,36). De los 529 pacientes que recibieron Cyramza más FOLFIRI en el Estudio 4, 209 (40%) tenían 65 años y más, mientras que 51 (10%) tenían 75 años y más. En general, no se observaron diferencias en la seguridad o eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes.

De los 316 pacientes que recibieron Cyramza en REACH-2 y REACH (pacientes con AFP  $\geq$ 400 ng / mL), el 46% tenía 65 años o más, mientras que el 16% tenía 75 años o más. En general, no se observaron diferencias en la seguridad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes. De los 197 pacientes tratados con Cyramza en REACH-2, el 48% tenía 65 años o más, mientras que el 19% tenía 75 años y más. En general, no se observaron diferencias en la eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes.

#### Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal sobre la base del análisis farmacocinético poblacional.

#### Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total dentro del límite superior de lo normal [LSN] y aspartato aminotransferasa [AST]  $>$  LSN o bilirrubina total  $>$ 1,0-1,5 veces el LSN y cualquiera AST) o moderada (bilirrubina total  $>$ 1,5-3,0 veces LSN y cualquiera AST) sobre la base del análisis farmacocinético poblacional. Se informó deterioro clínico en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C que recibieron Cyramza como monoterapia.

#### Nuevas reacciones adversas

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las siguientes reacciones adversas al fármaco se describen en mayor detalle en otras secciones del inserto:

- Hemorragia
- Eventos tromboembólicos arteriales
- Hipertensión
- Reacciones relacionadas a la perfusión
- Perforación gastrointestinal
- Deterioro de la cicatrización de heridas
- Pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C
- Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible
- Proteinuria incluyendo Síndrome Nefrótico
- Disfunción tiroidea

#### Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

#### Cáncer Gástrico

Los datos de seguridad se presentan a partir de dos estudios clínicos aleatorizado, controlados con placebo, en los que los pacientes recibieron Cyramza: El Estudio 1 fue un estudio clínico aleatorizado (2:1), doble ciego en el que 351 pacientes recibieron Cyramza 8 mg/kg por vía intravenosa cada dos semanas o placebo cada dos semanas, y el Estudio 2 fue un estudio clínico doble ciego, aleatorizado (1:1) en el que 656 pacientes recibieron paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> en los días 1, 8, y 15 de cada ciclo de 28 días más Cyramza 8 mg/kg por vía intravenosa cada dos semanas, o placebo cada dos semanas. Ambos estudios excluyeron a los pacientes que tenían un Estado Funcional (EF) de acuerdo con el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 2 o más, hipertensión no controlada, cirugía mayor dentro de los 28 días, o que recibían tratamiento crónico con antiagregantes plaquetarios que no fueran aspirina una vez al día. El Estudio 1 excluyó a los pacientes con nivel de bilirrubina  $\geq 1,5$  mg/dL y el Estudio 2 excluyó a los pacientes con nivel de bilirrubina  $> 1,5$  veces el límite superior del valor normal (LSN).

#### Cyramza Administrado en combinación con Paclitaxel

De 327 pacientes que recibieron Cyramza como monoterapia (población de seguridad) en el Estudio 2, la mediana de edad era de 60 años; el 31% eran mujeres; el 63% de raza blanca, y el 33% asiáticos. Los pacientes en el Estudio 2 recibieron una mediana de 9 dosis de Cyramza; la mediana de duración de la exposición fue de 18 semanas, y 93 pacientes (28% de 327) recibieron Cyramza durante por lo menos seis meses.

En el Estudio 2, las reacciones adversas más frecuentes (todos los grados) observadas en los pacientes tratados con Cyramza más paclitaxel con una tasa  $\geq 30\%$

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y  $\geq 2\%$  mayor que con placebo más paclitaxel fueron fatiga, neutropenia, diarrea, y epistaxis. Los eventos adversos serios más frecuentes con Cyramza más paclitaxel fueron neutropenia (3,7%) y neutropenia febril (2,4%); 19% de los pacientes tratados con Cyramza más paclitaxel recibieron factores estimulantes de colonias de granulocitos. Las reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción de alguno de los componentes de la combinación Cyramza más paclitaxel en el 2% o más de los pacientes del Estudio 2 fueron neutropenia (4%) y trombocitopenia (3%).

En la tabla 3 se observa la frecuencia y la intensidad de las reacciones adversas ocurridas en el Estudio 2.

Tabla 3: Reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia  $\geq 5\%$  y una diferencia  $\geq 2\%$  entre los grupos en los pacientes que recibieron Cyramza más Paclitaxel en el Estudio 2

Reacciones adversas (MedDRA) Clasificación por órganos y sistemas	Cyramza más Paclitaxel (N=327)		Placebo más Paclitaxel (N=329)	
	Todos los grados (Frecuencia %)	Grado $\geq 3$ (Frecuencia %)	Todos los grados (Frecuencia %)	Grado $\geq 3$ (Frecuencia %)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>				
Neutropenia	54	41	31	19
Trombocitopenia	13	2	6	2
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea	32	4	23	2
Eventos hemorrágicos gastrointestinales	10	4	6	2
Estomatitis	20	1	7	1
<b>Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración</b>				
Fatiga/Astenia	57	12	44	6
Edema periférico	25	2	14	1
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>				
Hipoalbuminemia	11	1	5	1
<b>Trastornos renales y urinarios</b>				
Proteinuria	17	1	6	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Epistaxis	31	0	7	0
<b>Trastorno vascular</b>				
Hipertensión	25	15	6	3

Las reacciones adversas clínicamente relevantes informadas en  $\geq 1\%$  y  $< 5\%$  de los pacientes tratados con Cyramza más paclitaxel en el Estudio 2 fueron sepsis (3,1%

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cyramza más paclitaxel versus 1,8% para placebo más paclitaxel) y perforaciones gastrointestinales (1,2% Cyramza más paclitaxel versus 0,3% para placebo más paclitaxel).

#### **Carcinoma hepatocelular**

Los datos reflejan datos de seguridad combinados de la exposición a Cyramza en dos ensayos clínicos multinacionales, aleatorizados, doble ciego, en los que los pacientes con carcinoma hepatocelular recibieron Cyramza 8 mg/kg por vía intravenosa cada dos semanas (n = 316) o placebo cada dos semanas (n = 223). Los datos de seguridad combinados fueron de REACH-2 (n = 292 pacientes asignados al azar 2:1 Cyramza a placebo) y el subgrupo de pacientes con AFP  $\geq 400$  ng / ml de REACH (n = 247 pacientes asignados al azar 1: 1). Los pacientes tuvieron una progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento con sorafenib o que fueran intolerantes al sorafenib, que se encontraban en el estadio B del Cáncer de hígado de Barcelona Clinic (BCLC) y que ya no eran susceptibles de recibir terapia locorregional, o estaban en el estadio C del BCLC.

En la población combinada de pacientes de REACH-2 y REACH, los pacientes recibieron una mediana de 5 dosis (rango 1-51) de Cyramza y la duración media de la exposición fue de 12 semanas (rango 2-107 semanas).

Los estudios excluyeron a pacientes con un estado de rendimiento de ECOG de 2 o más, Child-Pugh Clase B o C, ascitis clínicamente significativa, historia de encefalopatía hepática o actual, hipertensión no controlada, cirugía mayor dentro de los 28 días, o que recibían tratamiento crónico con antiagregantes plaquetarios que no fueran aspirina una vez al día, y bilirrubina más de 1.5 veces el ULN o  $\geq 3$  mg / dL. Se excluyeron los pacientes con sangrado variceal severo en los 3 meses previos al tratamiento y los pacientes con varices con alto riesgo de sangrado. Características demográficas y de enfermedad de la línea de base para la población de seguridad combinada: la edad media fue de 63 años; el 80% de los pacientes eran hombres; el 54% eran asiáticos; el 54% tenía ECOG PS 0, el 42% tenía hepatitis B, el 26% tenía hepatitis C y el 21% tenía un consumo de alcohol previo significativo.

Las reacciones adversas más comunes (todos los grados) observadas en pacientes tratados con Cyramza a una tasa de  $\geq 20\%$  y  $\geq 2\%$  y más altas que el placebo fueron el edema periférico y la hipertensión. Las interrupciones del tratamiento debidas a reacciones adversas ocurrieron en el 5,1% de los pacientes tratados con Cyramza, siendo la proteinuria la más frecuente (2,5%). En los pacientes tratados con placebo, no hubo interrupciones debido a reacciones adversas.

El evento adverso grave más común con Cyramza basado en datos agrupados de REACH-2 y REACH fue la ascitis (2,8%).

La Tabla 4 proporciona la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas en la población de seguridad combinada.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Tabla 4: Reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia  $\geq 5\%$  y una diferencia  $\geq 2\%$  entre los grupos en los pacientes que recibieron Cyramza en los datos combinados de REACH-2 y REACH (Pacientes con AFP  $\geq 400$  ng/mL).**

Reacciones adversas (MedDRA) Clasificación por órganos y sistemas	Cyramza (N=316)		Placebo (N=223)	
	Todos los grados (Frecuencia %)	Grado $\geq 3$ (Frecuencia %)	Todos los grados (Frecuencia %)	Grado $\geq 3$ (Frecuencia %)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>				
Neutropenia	7	3	<1	<1
Trombocitopenia	15	5	5	<1
<b>Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración</b>				
Reacciones en el sitio de perfusión	9	<1	3	0
Edema periférico	29	<1	17	0
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>				
Hipoalbuminemia	13	<1	5	<1
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Dolor de cabeza	17	<1	6	<1
<b>Trastornos renales y urinarios</b>				
Proteinuria <sup>a</sup>	19	1	5	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Epistaxis	12	<1	5	0
<b>Trastorno vascular</b>				
Hipertensión	22	13	9	4

<sup>a</sup> Incluye 1 paciente con síndrome nefrótico en el grupo de tratamiento con Cyramza. Las reacciones adversas clínicamente relevantes informadas en  $\geq 1\%$  y  $< 5\%$  de los pacientes tratados con Cyramza en los datos de la población de seguridad combinada que recibió Cyramza como monoterapia para carcinoma hepatocelular, consistió en encefalopatía hepática (4.7% con Cyramza versus 0.9% para placebo).

#### Immunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial de inmunogenicidad. En 25 estudios clínicos, 94/3059 (3,1%) de los pacientes tratados con Cyramza evaluados por un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) fueron positivos para anticuerpos anti-ramucirumab emergentes del tratamiento. Se detectaron anticuerpos neutralizantes en 14 de los 94 pacientes que fueron positivos para anticuerpos anti-ramucirumab emergentes del tratamiento.

La detección de formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad para

Acta No. 13 de 2019 SEMNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



anticuerpos (incluidos anticuerpos neutralizantes) en el ensayo puede verse afectada por diversos factores que incluyen metodología del ensayo, manipulación de las muestras, momento de la toma de muestras, medicaciones concomitantes, y enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra Cyramza con las incidencias de anticuerpos contra otros productos puede inducir a error.

#### Experiencia postcomercialización

La siguiente reacción adversa se identificó durante el uso posterior a la aprobación de Cyramza. Debido a que tales reacciones se informan voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco:

- Microangiopatía trombótica

### 3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

#### 3.5.1. HEMLIBRA® 150 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20135003  
Radicado : 20191102609  
Fecha : 30/05/2019  
Interesado : Productos Roche S.A

Composición:  
Cada mL contiene 150mg de Emicizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

#### Indicaciones:

Hemlibra está indicado para la profilaxis de rutina de los episodios de sangrado en pacientes con

- Hemofilia a (deficiencia congénita del factor viii) con inhibidores del factor viii
- Hemofilia a grave (deficiencia congénita del factor viii, fviii < 1%) sin inhibidores del factor viii con respuesta inadecuada a dicho factor.

Hemlibra puede usarse en todos los grupos de edad.

#### Contraindicaciones:

Contraindicaciones:

Hemlibra: está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al emicizumab o a cualquiera de sus excipientes.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Precauciones y advertencias:

Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

Se debe indicar a los pacientes o a los cuidadores que registren el número de lote del producto cuando Hemlibra se administre fuera de un centro de atención sanitaria.

#### Microangiopatía trombótica asociada a Hemlibra y al ccpa

En un ensayo clínico en pacientes que recibían profilaxis con Hemlibra, se notificaron casos de microangiopatía trombótica cuando se administraron múltiples dosis de concentrado de complejo protrombínico activado (ccpa). El tratamiento de los eventos de microangiopatía trombótica incluyó el tratamiento sintomático, con o sin plasmaféresis y hemodiálisis. Se observaron signos de resolución de la microangiopatía trombótica en un plazo de una semana tras suspender el ccpa. Esta rápida resolución clínica difiere del curso clínico habitual observado en las microangiopatías trombóticas clásicas, como la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome hemolítico urémico atípico.

Se debe vigilar a los pacientes que reciben profilaxis con Hemlibra para detectar el desarrollo de microangiopatía trombótica cuando se administra ccpa. El médico debe suspender de inmediato la administración del ccpa e interrumpir el tratamiento con Hemlibra si aparecen síntomas clínicos o signos analíticos compatibles con una microangiopatía trombótica e instaurar el tratamiento que esté indicado desde el punto de vista clínico. Los médicos y los pacientes o los cuidadores deben sopesar, caso por caso, los beneficios y los riesgos de reanudar la profilaxis con Hemlibra después de que se haya resuelto la microangiopatía trombótica. En el caso de que esté indicado un coagulante antiinhibidor en un paciente que recibe profilaxis con Hemlibra, véanse más adelante las recomendaciones posológicas para el uso de coagulantes antiinhibidores.

#### Tromboembolia asociada a Hemlibra y al ccpa

En un ensayo clínico en pacientes que recibían profilaxis con Hemlibra, se notificaron casos de eventos trombóticos cuando se administraron múltiples dosis de ccpa. Ningún caso precisó tratamiento anticoagulante, el cual habitualmente requieren los eventos trombóticos. Se observaron signos de mejoría o de resolución poco después de suspender la administración del ccpa.

Se debe vigilar a los pacientes que reciben profilaxis con Hemlibra para detectar el desarrollo de tromboembolia cuando se administra ccpa. El médico debe suspender de inmediato la administración del ccpa e interrumpir el tratamiento con Hemlibra si aparecen síntomas

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



clínicos, signos en las pruebas de diagnóstico por imágenes o signos analíticos compatibles con eventos trombóticos e instaurar el tratamiento que esté indicado desde el punto de vista clínico. Los médicos y los pacientes o los cuidadores deben sopesar, caso por caso, los beneficios y los riesgos de reanudar la profilaxis con Hemlibra después de que se hayan resuelto los eventos trombóticos. En el caso de que esté indicado un coagulante antiinhibidor en un paciente que recibe profilaxis con Hemlibra, véanse a continuación las recomendaciones posológicas para el uso de coagulantes antiinhibidores.

Orientación sobre el uso de coagulantes antiinhibidores en pacientes que reciben profilaxis con Hemlibra

El tratamiento con coagulantes antiinhibidores debe suspenderse el día anterior al inicio del tratamiento con Hemlibra.

Los médicos deben comunicar a todos los pacientes o cuidadores la dosis exacta y la pauta de administración de los coagulantes antiinhibidores, si fuera preciso administrarlos mientras el paciente recibe profilaxis con Hemlibra

Hemlibra aumenta la capacidad de coagulación de los pacientes. Así pues, es posible que la dosis del coagulante antiinhibidor necesaria sea menor que la utilizada cuando no se administra concomitantemente profilaxis con Hemlibra. La dosis y la duración del tratamiento con coagulantes antiinhibidores dependerán de la ubicación y la extensión de la hemorragia, así como del estado clínico del paciente. Se evitará utilizar el ccpa a no ser que no se cuente con otras opciones o alternativas terapéuticas. Si el ccpa está indicado en un paciente que recibe profilaxis con Hemlibra, la dosis inicial no debe exceder las 50 u/kg. Si la hemorragia no se controla con una dosis inicial de ccpa de hasta 50 u/kg, deben administrarse dosis adicionales de ccpa bajo orientación o supervisión médica, y la dosis total de ccpa no debe exceder las 100 u/kg en las primeras 24 horas de tratamiento. El médico que trate al paciente debe sopesar cuidadosamente el riesgo de microangiopatía trombótica y de eventos trombóticos en comparación con el riesgo de hemorragia cuando considere la posibilidad de administrar tratamiento con ccpa más allá de las 100 u/kg iniciales en las primeras 24 horas.

En ensayos clínicos, no se ha observado ningún caso de microangiopatía trombótica o de eventos trombóticos en pacientes que recibían profilaxis con Hemlibra al usar solamente el factor vii activado humano recombinante (rfviia).

Se debe seguir la orientación posológica del coagulante antiinhibidor durante al menos 6 meses después de suspender la profilaxis con Hemlibra.

Interferencia en las pruebas de coagulación

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hemlibra afecta al análisis del tiempo de tromboplastina parcial activado (tppa) y a todos los análisis basados en el tppa, como el ensayo de una etapa de la actividad del factor viii (v. Tabla 1, a continuación). Así pues, los resultados de las pruebas de coagulación basadas en el tppa en pacientes que hayan recibido profilaxis con Hemlibra no deben usarse para vigilar la actividad de Hemlibra, para determinar la dosis en caso de reposición de factores o de anticoagulación, ni para determinar los títulos de inhibidores del factor viii. En la tabla 1 se presentan las pruebas analíticas no afectadas por Hemlibra.

Tabla 1 resultados de las pruebas de coagulación afectados y no afectados por Hemlibra

Resultados afectados por Hemlibra resultados no afectados por Hemlibra

Tiempo de tromboplastina parcial activado (tppa) tiempo de coagulación activado pruebas de un solo factor y una etapa basadas en el ttpa presencia a la proteína c activada basada en el ttpa pruebas de bethesda (coagulativas) de los títulos de inhibidores del fviii tiempo de trombinap pruebas de un solo factor y una etapa basadas en el tiempo de protrombinap pruebas cromogénicas de un solo factor aparte del factor viii\* inmunoanálisis (p. Ej.: enzimo inmunoanálisis de adsorción, métodos turbidométricos) pruebas de bethesda (cromogénicas con proteínas bovinas) de los títulos de inhibidores del fviii pruebas genéticas de factores de la coagulación

\* pueden consultarse cuestiones importantes sobre las pruebas cromogénicas de la actividad del fviii en el apartado de interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Abuso y dependencia del fármaco

Hemlibra no se asocia a la posibilidad de abuso y dependencia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay evidencia de que el tratamiento con Hemlibra provoque un aumento de reacciones adversas que puedan afectar a la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Información para prescribir versión CDS 5.0 OCT 2018

Nueva dosificación / grupo etario:

La dosis recomendada es de 3 mg/kg, administradas mediante inyección s.c., una vez por semana durante las 4 primeras semanas, seguida por una dosis de mantenimiento de:

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 1,5 mg/kg una vez por semana o bien,
- 3 mg/kg cada 2 semanas, o bien
- 6 mg/kg cada 4 semanas

#### Instrucciones generales

La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia o de los trastornos hemorrágicos.

El tratamiento con coagulantes de puenteo (*bypassing agents*) debe suspenderse el día anterior al inicio del tratamiento con Hemlibra.

La profilaxis con FVIII puede mantenerse durante los 7 primeros días de tratamiento con Hemlibra.

#### Dosis recomendada (todos los pacientes)

La dosis recomendada es de 3 mg/kg, administradas mediante inyección s.c., una vez por semana durante las 4 primeras semanas, seguida por una dosis de mantenimiento de:

1. 1,5 mg/kg una vez por semana o bien,
2. 3 mg/kg cada 2 semanas, o bien
3. 6 mg/kg cada 4 semanas

La dosis de mantenimiento debe seleccionarse conforme a las preferencias del médico y del paciente o su cuidador en lo que respecta al esquema posológico, con el fin de apoyar la adhesión al tratamiento.

#### Método de administración

Hemlibra está indicada para uso s.c. exclusivamente. Hemlibra debe administrarse usando una técnica aséptica adecuada.

La inyección solo debe aplicarse en los lugares recomendados: el abdomen, la parte superior externa de los brazos y los muslos. No se dispone de datos sobre la inyección en otros lugares del cuerpo.

La administración de la inyección s.c. de Hemlibra en la parte superior externa del brazo debe realizarla un cuidador o un profesional sanitario.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Alternar el lugar donde se aplican las inyecciones puede ayudar a prevenir o reducir las reacciones en dichos lugares. La inyección s.c. de Hemlibra no debe aplicarse en zonas donde la piel esté enrojecida, presente hematomas, sea dolorosa a la palpación, esté dura o donde haya lunares o cicatrices.

Durante el tratamiento con Hemlibra, la administración s.c. de otros medicamentos se hará, preferentemente, en otras localizaciones anatómicas.

Administración por el paciente o el cuidador

Hemlibra se ha concebido para usarse bajo la orientación de un profesional sanitario.

Tras recibir la capacitación apropiada sobre la técnica de la inyección s.c., el paciente o el cuidador puede administrar Hemlibra, si el médico considera que es apropiado.

El médico y el cuidador deben determinar si es adecuado que un niño se inyecte Hemlibra. No obstante, no se recomienda la autoadministración en los niños menores de 7 años.

Duración del tratamiento

Hemlibra se ha concebido para la profilaxis prolongada.

Ajustes de la dosis durante el tratamiento

No se recomienda ajustar la dosis de Hemlibra.

Dosis diferidas u omitidas

Si el paciente omite alguna inyección s.c. programada de Hemlibra, se le debe indicar que reciba la dosis omitida en cuanto sea posible, antes del día de la siguiente dosis programada. Posteriormente, el paciente debe recibir la siguiente dosis el día habitual de administración programado. El paciente no debe recibir 2 dosis el mismo día para compensar una dosis omitida.

Pautas Posológicas Especiales

- Uso en pediatría

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes pediátricos.

- Uso en geriatría

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes  $\geq 65$  años

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal

- Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Información para prescribir versión CDS 5.0 OCT 2018**

**Nueva dosificación:**

La dosis recomendada es de 3 mg/kg, administradas mediante inyección s.c., una vez por semana durante las 4 primeras semanas, seguida por una dosis de mantenimiento de:

- 1,5 mg/kg una vez por semana o bien,
- 3 mg/kg cada 2 semanas, o bien
- 6 mg/kg cada 4 semanas

**Instrucciones generales**

La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia o de los trastornos hemorrágicos.

El tratamiento con coagulantes de puenteo (*bypassing agents*) debe suspenderse el día anterior al inicio del tratamiento con Hemlibra.

La profilaxis con FVIII puede mantenerse durante los 7 primeros días de tratamiento con Hemlibra.

**Dosis recomendada (todos los pacientes)**

La dosis recomendada es de 3 mg/kg, administradas mediante inyección s.c., una vez por semana durante las 4 primeras semanas, seguida por una dosis de mantenimiento de:

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



4. 1,5 mg/kg una vez por semana o bien,
5. 3 mg/kg cada 2 semanas, o bien
6. 6 mg/kg cada 4 semanas

La dosis de mantenimiento debe seleccionarse conforme a las preferencias del médico y del paciente o su cuidador en lo que respecta al esquema posológico, con el fin de apoyar la adhesión al tratamiento.

#### **Método de administración**

Hemlibra está indicada para uso s.c. exclusivamente. Hemlibra debe administrarse usando una técnica aséptica adecuada.

La inyección solo debe aplicarse en los lugares recomendados: el abdomen, la parte superior externa de los brazos y los muslos. No se dispone de datos sobre la inyección en otros lugares del cuerpo.

La administración de la inyección s.c. de Hemlibra en la parte superior externa del brazo debe realizarla un cuidador o un profesional sanitario.

Alternar el lugar donde se aplican las inyecciones puede ayudar a prevenir o reducir las reacciones en dichos lugares. La inyección s.c. de Hemlibra no debe aplicarse en zonas donde la piel esté enrojecida, presente hematomas, sea dolorosa a la palpación, esté dura o donde haya lunares o cicatrices.

Durante el tratamiento con Hemlibra, la administración s.c. de otros medicamentos se hará, preferentemente, en otras localizaciones anatómicas.

#### **Administración por el paciente o el cuidador**

Hemlibra se ha concebido para usarse bajo la orientación de un profesional sanitario.

Tras recibir la capacitación apropiada sobre la técnica de la inyección s.c., el paciente o el cuidador puede administrar Hemlibra, si el médico considera que es apropiado.

El médico y el cuidador deben determinar si es adecuado que un niño se inyecte Hemlibra. No obstante, no se recomienda la autoadministración en los niños menores de 7 años.

#### **Duración del tratamiento**

Hemlibra se ha concebido para la profilaxis prolongada.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Ajustes de la dosis durante el tratamiento**  
**No se recomienda ajustar la dosis de Hemlibra.**

**Dosis diferidas u omitidas**

**Si el paciente omite alguna inyección s.c. programada de Hemlibra, se le debe indicar que reciba la dosis omitida en cuanto sea posible, antes del día de la siguiente dosis programada. Posteriormente, el paciente debe recibir la siguiente dosis el día habitual de administración programado. El paciente no debe recibir 2 dosis el mismo día para compensar una dosis omitida.**

**Pautas Posológicas Especiales**

- **Uso en pediatría**

**No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes pediátricos.**

- **Uso en geriatría**

**No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes  $\geq 65$  años**

- **Insuficiencia renal**

**No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal**

- **Insuficiencia hepática**

**No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática**

**3.5.2. VONCENTO 250UI/600UI  
VONCENTO 500UI/1200UI  
VONCENTO 1000 UI/ 2400 UI  
VONCENTO 500 UI/1200UI**

Expediente : 20083831 / 20114158 / 20114159 / 20114160  
Radicado : 20191113567 / 20191113568 / 20191113572 / 20191113575  
Fecha : 14/06/2019  
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

**Composición:**

Cada vial por 5mL contiene nominalmente Factor VIII 250UI y factor de Von Willebrand Humano 600UI

Cada vial por 10mL contiene nominalmente Factor VIII 500UI y factor de Von Willebrand Humano 1200UI

Cada vial contiene nominalmente Factor VIII 1000UI y factor de Von Willebrand Humano 2400UI

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada vial por 5mL contiene nominalmente Factor VIII 500UI y factor de Von Willebrand Humano 1200UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

**Indicaciones:**

Para los expedientes 20083831 / 20114158 / 20114160

**Indicaciones terapéuticas:**

Enfermedad de von willebrand (EVW)

Tratamiento de hemorragias o tratamiento y prevención de sangrados quirúrgicos en pacientes con evw cuando el tratamiento por sí solo con desmopresina (DDAVP) es ineficaz o está contraindicado.

Hemofilia a (deficiencia congénita de FVIII)

Profilaxis y tratamiento de hemorragias en pacientes con hemofilia A.

Para el expediente 20114159

-enfermedad de von willebrand (EVW).

Tratamiento de hemorragias o tratamiento y prevención de sangrados quirúrgicos en pacientes con evw cuando el -tratamiento por sí solo con desmopresina (DDAVP) es ineficaz o está contraindicado.

-hemofilia a (deficiencia congénita de FVIII).

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad conocida a la sustancia activa o a alguno de los excipientes.

**Precauciones y advertencias:**

**Hipersensibilidad:**

Es posible que se presenten reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico, si es el caso, se debe aconsejar a los pacientes que interrumpan inmediatamente el uso del producto y que contacten con su médico. Se debe informar a los pacientes de los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad como eritema, urticaria generalizada, opresión torácica, respiración dificultosa, hipotensión y anafilaxia. En caso de shock, se seguirán las pautas médicas estándar para tratar el shock.

**Seguridad viral:**

Las medidas estándar para prevenir infecciones provocadas por el uso de medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos incluyen la selección de donantes, el análisis de marcadores específicos de infecciones en donaciones individuales y mezclas de plasma y la inclusión de fases efectivas en la fabricación para inactivar/eliminar los virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, no se puede

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



excluir totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto también hace referencia a virus y otros agentes patógenos desconocidos o emergentes.

Las medidas adoptadas se consideran efectivas para virus envueltos como el virus de inmunodeficiencia humana (vih), el virus de la hepatitis b (vhb) y el virus de la hepatitis c (vhc), y para virus no envueltos como el virus de la hepatitis a (vha).

Las medidas adoptadas pueden tener un valor limitado frente a virus no envueltos como el parvovirusb19.

La infección por parvovirus b19 puede ser grave para las mujeres embarazadas (infección fetal) y para personas con inmunodeficiencia o una eritropoyesis aumentada (p. Ej., anemia hemolítica).

Se debe considerar una vacunación apropiada (hepatitis a y b) para los pacientes que reciban productos de factor viii / fvw derivados de plasma humano de forma regular o repetida.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre voncento a un paciente, se registren el nombre y el número de lote del producto para poder relacionar el paciente con el lote del producto.

Enfermedad de von willebrand:

Existe riesgo de aparición de acontecimientos trombóticos, especialmente en pacientes con factores de riesgo clínicos o analíticos conocidos. Por lo tanto, los pacientes en riesgo deben ser controlados para detectar signos precoces de trombosis. De acuerdo con las recomendaciones actuales, debe realizarse profilaxis para evitar el tromboembolismo venoso.

Cuando se administra un producto de fvw que contiene fviii, el médico responsable del tratamiento debe tener en cuenta que el tratamiento continuado puede causar un incremento excesivo del fviii: c.

En los pacientes que reciban productos de fvw que contengan fviii, se deben controlar los niveles plasmáticos del fviii: c para evitar niveles plasmáticos excesivos sostenidos de fviii: c, que podrían incrementar el riesgo de acontecimientos trombóticos, y se deben contemplar medidas antitrombóticas.

Los pacientes con eww, sobre todo los pacientes de tipo 3, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al fvw. Si no se alcanzan los niveles plasmáticos esperados de actividad del fvw: rco o si el sangrado no se controla con una dosis adecuada, se debe realizar un análisis para determinar la presencia de un inhibidor del fvw. En pacientes con

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



niveles altos de inhibidores, es posible que el tratamiento no sea eficaz y que se produzcan reacciones anafilactoides, por lo que deberán considerarse otras opciones terapéuticas.

Hemofilia a:

I

Inhibidores:

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al fviii es una complicación conocida del tratamiento de pacientes con hemofilia a. Estos inhibidores son generalmente inmunoglobulinas igg dirigidas contra la actividad procoagulante del fviii, que se cuantifica en unidades bethesda (ub) por ml de plasma, utilizando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la exposición al factor viii, siendo este riesgo mayor en los primeros 20 días de exposición. Raramente pueden desarrollarse inhibidores tras los primeros 100 días de exposición.

Se han observado casos de inhibidores recurrentes (título bajo) después de sustituir un producto con factor viii por otro en pacientes tratados previamente con más de 100 días de exposición y antecedentes de desarrollo de inhibidores. Por lo tanto, se recomienda controlar cuidadosamente a todos los pacientes por si desarrollan inhibidores después de cambiar de producto.

Fabricación para inactivar/eliminar los virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto también hace referencia a virus y otros agentes patógenos desconocidos o emergentes.

Las medidas adoptadas se consideran efectivas para virus envueltos como el virus de inmunodeficiencia humana (vih), el virus de la hepatitis b (vhb) y el virus de la hepatitis c (vhc), y para virus no envueltos como el virus de la hepatitis a (vha).

Las medidas adoptadas pueden tener un valor limitado frente a virus no envueltos como el parvovirus b19.

La infección por parvovirus b19 puede ser grave para las mujeres embarazadas (infección fetal) y para personas con inmunodeficiencia o una eritropoyesis aumentada (p. Ej., anemia hemolítica).

Se debe considerar una vacunación apropiada (hepatitis a y b) para los pacientes que reciban productos de factor viii / fvw derivados de plasma humano de forma regular o repetida.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre voncento a un paciente, se registren el nombre y el número de lote del producto para poder relacionar el paciente con el lote del producto.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión 2 Basado en CCSI versión 5.0 fecha de revisión de texto Junio 2019
- Información para prescribir Versión 2 Basado en CCSI versión 5.0 fecha de revisión de texto Junio 2019

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

Enfermedad de von Willebrand

Es importante calcular la dosis utilizando el número de UI de FVW:RCo especificado. Por lo general, la administración de 1 UI/kg de FVW:RCo aumenta el nivel circulante de FVW:RCo en 0,02 UI/ml (2%).

Deben alcanzarse niveles superiores a 0.6 UI/ml de FVW:RCo (60%) y niveles superiores a 0.4 UI/ml de FVIII:C (40%).

Normalmente las dosis recomendadas para conseguir la hemostasia son 40-80 UI/kg de factor de von Wilibrand (FVW:RCo), que corresponden a 20-40 UI de FVIII:C/kg de peso corporal (PC).

Se pueden requerir una dosis inicial de 80 UI/kg de FVW:RCo, especialmente en aquellos pacientes con EVW de tipo 3, en los que el mantenimiento de niveles adecuados puede requerir dosis superiores que en otros tipos de EVW.

Prevención de hemorragias en casos de cirugía:

Para prevenir sangrados excesivos durante o después de la cirugía, la administración se debe realizar de 1 a 2 horas antes del procedimiento quirúrgico.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe devolver a administrar una dosis adecuada a intervalos de 12 a 24 horas. Las dosis y la duración del tratamiento dependen del estado clínico del paciente, del tipo y de la gravedad del sangrado y de los niveles de FVW:RCo y FVIII:C.

Cuando se administra un producto de FVW que contiene FVIII, el médico responsable del tratamiento debe tener en cuenta que el tratamiento dependen del estado clínico del paciente, del tipo y de la gravedad del sangrado y de los niveles de FVW:RCo y FVIII:C.

Cuando se administra un producto de FVW que contiene FVIII, el médico responsable del tratamiento debe tener en cuenta que el tratamiento continuado puede causar un incremento excesivo del FVIII:C.

Después de un tratamiento de 24-48 horas y a fin de evitar un aumento excesivo del FVIII:C, debe considerarse una reducción de las dosis y/o un aumento de los intervalos de administración o bien, la utilización de un producto con FVW con un nivel bajo de FVIII.

#### Tratamiento de profilaxis

Para la profilaxis a largo plazo en pacientes con EVW, se debe considerar una dosis de 25 a 40 UI de FVW: RCo / kg de peso corporal con una frecuencia de 1 a 3 veces por semana. En pacientes jóvenes o pacientes con hemorragias gastrointestinales o menorragia, pueden ser necesarios intervalos de dosis más cortos o dosis más altas. La dosis y la duración del tratamiento dependerán del estado clínico del paciente, así como de sus niveles plasmáticos de FVW: RCo y FVIII: C.

#### Población pediátrica con VWD

##### Tratamiento de sangrado

Por lo general, se recomiendan 40 a 80 UI / kg de factor de von Willebrand (FVW: RCo) correspondientes a 20 a 40 UI de FVIII: C / kg de peso corporal (PC) en pacientes pediátricos para tratar una hemorragia.

##### Tratamiento de profilaxis.

Pacientes de 12 a 18 años de edad: la dosificación se basa en las mismas pautas que para los adultos.

Pacientes de edad <12 años: según los resultados de un ensayo clínico en el que se demostró que los pacientes pediátricos menores de 12 años tienen una exposición más baja de FVW, se debe considerar un rango de dosis profilácticas de 40 a 80 UI de FVW: RCo / kg peso corporal de 1 a 3 veces a la semana. La dosis y la duración del tratamiento dependerán del estado clínico del paciente, así como de sus niveles plasmáticos de FVW: RCo y FVIII: C.

#### Hemofilia A

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es un importante calcular la dosis utilizando el número de UI de FVIII:C especificado. La dosis y la duración del tratamiento de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de FVIII, de la localización y gravedad de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de FVIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), en relación con el estándar actual de la OMS para productos que contienen FVIII. La actividad plasmática del FVIII se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en UI (en relación a un estándar internacional para el FVIII plásmatico).

La actividad de 1 UI de FVIII equivale a la cantidad de FVIII presente en 1ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis necesaria de FVIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de FVIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del FVIII en aproximadamente un 2% de la actividad normal (recuperación in vivo de 2 UI/dl). La dosis necesaria se determina mediante la fórmula siguiente:

Unidades necesarias= peso corporal (kg) x aumento deseado de FVIII (% o UI/dl) x 0.5.

La dosis y la frecuencia de administración se establecerán siempre en función de la eficacia clínica observada en cada caso.

En el caso de los acontecimientos hemorrágicos siguientes, la actividad del FVIII no debe ser inferior al nivel de actividad plasmática establecido (en % del nivel normal o UI/dl) durante el período correspondiente. La tabla siguiente puede usarse como guía posológica en episodios hemorrágicos y cirugía:

Grado de hemorragia/tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VII requerido (% o UI/dl)	Frecuencia de dosificación (horas)/ duración del tratamiento (días)
Hemorragia		
Hemartrosis precoz, sangrado muscular o de la cavidad oral	20-40	Repetir la perfusión cada 12-24 horas durante al menos un día, hasta que el episodio hemorrágico se haya resuelto, en función del dolor, o hasta la cicatrización adecuada de

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		la herida.
Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30-60	Repetir la perfusión cada 12-24 horas durante 3-4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad aguda se hayan resuelto.
Hemorragias potencialmente mortales	60-100	Repetir la perfusión cada 8-24 horas hasta que desaparezca el riesgo.
Cirugía		
Menor incluyendo extracciones dentales	30-60	Repetir la perfusión cada 24 horas durante al menos 1 día, hasta la cicatrización de la herida.
Mayor	80-100 (pre- y posoperatorio)	Repetir la perfusión cada 8-24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida y continuar el tratamiento durante un mínimo de 7 días más para mantener una actividad de FVIII del 30% al 60% /UI/dl)

Durante el transcurso del tratamiento, se recomienda controlar adecuadamente los niveles de FVIII para determinar la dosis que se debe administrar y la frecuencia de las perfusiones. En caso especial de las intervenciones de cirugía mayor, es indispensable controlar con precisión el tratamiento de sustitución mediante pruebas de la coagulación (actividad del FVIII plasmático). La respuesta individual de los pacientes al FVIII puede “variar” y alcanzar distintos niveles de recuperación in vivo y presentar semividas diferentes.

#### Profilaxis

Para la profilaxis a largo plazo en pacientes con hemofilia A grave, la dosis habitual es de 20 a 40 UI de FVIII por kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos,

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



especialmente en pacientes jóvenes, es posible que sea necesario acortar los intervalos de administración o usar dosis más elevadas.

#### Pacientes no tratados previamente

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

#### Población pediátrica con Hemofilia A

La dosis in hemofilia A en niños y adolescentes de edad < 18 años es basada en el peso corporal y por lo tanto generalmente basado en las mismas pautas que para los adultos. En algunos casos pueden ser necesarios intervalos de dosis más cortos o dosis más altas. La frecuencia de administración debe estar siempre orientada a conseguir la eficacia clínica en cada caso.

#### Población de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en la población de edad avanzada

#### Nuevas contraindicaciones:

No use Voncento si es alérgico a cualquiera de los componentes de este medicamento

#### Nuevas precauciones y advertencias:

Consulte con su médico, farmacéutico o enfermero antes de usar Voncento.

- Son posibles reacciones alérgicas (hipersensibilidad). Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, debe interrumpir el tratamiento inmediatamente, y ponerse en contacto con su médico. Su médico debe informarle de los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad. Estos incluyen urticaria, erupción cutánea generalizada, presión en el pecho, dificultad para respirar, caída de la presión arterial y anafilaxia (una reacción alérgica grave que causa severas dificultades respiratorias o mareos).

- La formación de inhibidores (anticuerpos) es una complicación conocida que puede ocurrir durante el tratamiento, lo que impide que el tratamiento funcione adecuadamente. Si su sangrado no se está controlando con Voncento, informe a su médico inmediatamente. Debe ser monitoreado cuidadosamente para el desarrollo de inhibidores

#### •Enfermedad de von Willebrand

Si usted presenta un riesgo conocido de desarrollar coágulos sanguíneos, debe ser monitoreado para detectar signos tempranos de trombosis (coagulación sanguínea). Su médico debe darle tratamiento para prevenir la trombosis.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Seguridad viral

Cuando los medicamentos se elaboran a partir de sangre o plasma humano, el fabricante debe tomar ciertas medidas para prevenir la transmisión de infecciones a los pacientes. Estas incluyen:

- La selección cuidadosa de donantes de sangre y plasma para asegurar que aquellos que corren el riesgo de portar infecciones sean excluidos,
- Los análisis de cada donación y los pools de plasma para detectar signos de virus/infecciones,
- inclusión de etapas en el proceso de la sangre o el plasma para inactivar o eliminar los virus.

A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmitir la infección no puede excluirse por completo. Esto también se aplica a los virus desconocidos o emergentes u otros tipos de infecciones.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los llamados virus “envueltos”, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH, virus del SIDA), el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C (que causa inflamación del hígado) y para los virus “no envueltos” como el Virus de la hepatitis A (que también causa inflamación del hígado).

Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado contra los virus no envueltos, como el parvovirus B19.

La infección por parvovirus B19 puede ser grave:

- para las mujeres embarazadas (ya que existe un riesgo de infección del feto) y
- para los individuos con un sistema inmune debilitado o con un aumento de la producción de glóbulos rojos debido a ciertos tipos de anemia (por ejemplo, anemia de células falciformes o anemia hemolítica).

Su médico puede recomendarse que considere vacunarse contra la hepatitis A y B si regularmente/en repetidas ocasiones recibe medicamentos derivados de plasma humano, como con Voncento.

### El embarazo y lactancia

- Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o está planeando tener un bebe, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.
- Durante el embarazo y lactancia, Voncento solo debe administrarse sí es claramente necesario.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Conducción y uso de máquinas

Voncento no afecta a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

### Voncento contiene sodio

Voncento contiene hasta 14.75 mg (0.64 mmol) de sodio por vial. Téngalo en cuenta si está tomando una dieta pobre en sodio.

### Nuevas reacciones adversas:

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

Por favor, inmediatamente póngase en contacto con su médico en caso de urgencia:

- si nota síntomas de reacciones alérgicas (ver más adelante);
- si experimenta que el medicamento deja de funcionar correctamente;
- si usted nota cualquier síntoma de una alteración de la perfusión en las extremidades (por ejemplo, extremidades frías y pálidas) u órganos vitales (por ejemplo, dolor severo en el pecho)

El siguiente efecto secundario se ha observado de manera muy frecuente (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Dolor de cabeza

Se han observado los siguientes efectos adversos de manera muy frecuente (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Inhibición del FVIII: el medicamento deja de funcionar adecuadamente (sangrado continuo). Puede desarrollar un inhibidor (anticuerpo neutralizante) para el FVIII, en cuyo caso el FVIII ya no funcionará correctamente. Si esto sucede, debe dejar de usar el medicamento inmediatamente y contactar a su médico.

- Se han observado reacciones alérgicas y, en algunos casos, pueden evolucionar a una reacción alérgica grave (anafilaxia) que causa dificultad grave para respirar, mareos o shock. Las reacciones alérgicas pueden incluir los siguientes síntomas: cara, lengua, boca o garganta hinchadas, dificultad para respirar y tragar, urticaria, sibilancia, ardor y escozor en la infusión, escalofríos, sofocos, sarpullido en todo el cuerpo, dolor de cabeza, caída en la presión arterial, inquietud, latidos cardíacos más rápidos, opresión en el pecho (incluido dolor en el pecho y malestar en el pecho), dolor de espalda, cansancio (letargo), náuseas, vómitos y hormigueo. Si esto sucede, debe dejar de usar el medicamento inmediatamente y comunicarse con su médico.

- Aumento de la temperatura corporal

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han observado los siguientes efectos adversos con poca frecuencia (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Pruebas anormales de la función hepática.
- Alteración del gusto (disgeusia)
- Existe un riesgo de formación de coágulos sanguíneos (trombosis), particularmente en pacientes con factores de riesgo conocidos.

El siguiente efecto secundario puede ocurrir, pero no se sabe cuántas personas pueden verse afectadas:

- Inhibición de VWF: el medicamento deja de funcionar correctamente (sangrado continuo). Puede desarrollar un inhibidor (anticuerpo neutralizante) para VWF, en cuyo caso el VWF ya no funcionará correctamente. Si esto sucede, debe dejar de usar el medicamento inmediatamente y comunicarse con su médico.

Efectos adversos en niños y adolescentes

Se espera que los efectos adversos en niños y adolescentes sean los mismos que en los adultos.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto Versión 2 Basado en CCSI versión 5.0 fecha de revisión de texto Junio 2019**
- **Información para prescribir Versión 2 Basado en CCSI versión 5.0 fecha de revisión de texto Junio 2019**

**Nueva dosificación:**

**Posología**

**Enfermedad de von Willebrand**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es importante calcular la dosis utilizando el número de UI de FVW:RCo especificado. Por lo general, la administración de 1 UI/kg de FVW:RCo aumenta el nivel circulante de FVW:RCo en 0,02 UI/ml (2%).

Deben alcanzarse niveles superiores a 0.6 UI/ml de FVW:RCo (60%) y niveles superiores a 0.4 UI/ml de FVIII:C (40%).

Normalmente las dosis recomendadas para conseguir la hemostasia son 40-80 UI/kg de factor de von Wiliibrand (FVW:RCo), que corresponden a 20-40 UI de FVIII:C/kg de peso corporal (PC).

Se pueden requerir una dosis inicial de 80 UI/kg de FVW:RCo, especialmente en aquellos pacientes con EVW de tipo 3, en los que el mantenimiento de niveles adecuados puede requerir dosis superiores que en otros tipos de EVW.

**Prevención de hemorragias en casos de cirugía:**

Para prevenir sangrados excesivos durante o después de la cirugía, la administración se debe realizar de 1 a 2 horas antes del procedimiento quirúrgico.

Se debe devolver a administrar una dosis adecuada a intervalos de 12 a 24 horas. Las dosis y la duración del tratamiento dependen del estado clínico del paciente, del tipo y de la gravedad del sangrado y de los niveles de FVW:RCo y FVIII:C.

Cuando se administra un producto de FVW que contiene FVIII, el médico responsable del tratamiento debe tener en cuenta que el tratamiento dependen del estado clínico del paciente, del tipo y de la gravedad del sangrado y de los niveles de FVW:RCo y FVIII:C.

Cuando se administra un producto de FVW que contiene FVIII, el médico responsable del tratamiento debe tener en cuenta que el tratamiento continuado puede causar un incremento excesivo del FVIII:C.

Después de un tratamiento de 24-48 horas y a fin de evitar un aumento excesivo del FVIII:C, debe considerarse una reducción de las dosis y/o un aumento de los intervalos de administración o bien, la utilización de un producto con FVW con un nivel bajo de FVIII.

### Tratamiento de profilaxis

Para la profilaxis a largo plazo en pacientes con EVW, se debe considerar una dosis de 25 a 40 UI de FVW: RCo / kg de peso corporal con una frecuencia de 1 a 3 veces por semana. En pacientes jóvenes o pacientes con hemorragias gastrointestinales o

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



menorragia, pueden ser necesarios intervalos de dosis más cortos o dosis más altas. La dosis y la duración del tratamiento dependerán del estado clínico del paciente, así como de sus niveles plasmáticos de FVW: RCo y FVIII: C.

#### **Población pediátrica con VWD**

##### **Tratamiento de sangrado**

Por lo general, se recomiendan 40 a 80 UI / kg de factor de von Willebrand (FVW: RCo) correspondientes a 20 a 40 UI de FVIII: C / kg de peso corporal (PC) en pacientes pediátricos para tratar una hemorragia.

##### **Tratamiento de profilaxis.**

Pacientes de 12 a 18 años de edad: la dosificación se basa en las mismas pautas que para los adultos.

Pacientes de edad <12 años: según los resultados de un ensayo clínico en el que se demostró que los pacientes pediátricos menores de 12 años tienen una exposición más baja de FVW, se debe considerar un rango de dosis profilácticas de 40 a 80 UI de FVW: RCo / kg peso corporal de 1 a 3 veces a la semana. La dosis y la duración del tratamiento dependerán del estado clínico del paciente, así como de sus niveles plasmáticos de FVW: RCo y FVIII: C.

#### **Hemofilia A**

Es un importante calcular la dosis utilizando el número de UI de FVIII:C especificado. La dosis y la duración del tratamiento de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de FVIII, de la localización y gravedad de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de FVIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), en relación con el estándar actual de la OMS para productos que contienen FVIII. La actividad plasmática del FVIII se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en UI (en relación a un estándar internacional para el FVIII plásmatico).

La actividad de 1 UI de FVIII equivale a la cantidad de FVIII presente en 1ml de plasma humano normal.

#### **Tratamiento a demanda**

El cálculo de la dosis necesaria de FVIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de FVIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del FVIII en aproximadamente un 2% de la actividad normal (recuperación in vivo de 2 UI/dl). La dosis necesaria se determina mediante la fórmula siguiente:

Acta No. 13 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Unidades necesarias= peso corporal (kg) x aumento deseado de FVIII (% o UI/dl) x 0.5.

La dosis y la frecuencia de administración se establecerán siempre en función de la eficacia clínica observada en cada caso.

En el caso de los acontecimientos hemorrágicos siguientes, la actividad del FVIII no debe ser inferior al nivel de actividad plasmática establecido (en % del nivel normal o UI/dl) durante el período correspondiente. La tabla siguiente puede usarse como guía posológica en episodios hemorrágicos y cirugía:

Grado de hemorragia/tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VII requerido (% o UI/dl)	Frecuencia de dosificación (horas)/ duración del tratamiento (días)
<b>Hemorragia</b>		
<b>Hemartrosis precoz, sangrado muscular o de la cavidad oral</b>	<b>20-40</b>	Repetir la perfusión cada 12-24 horas durante al menos un día, hasta que el episodio hemorrágico se haya resuelto, en función del dolor, o hasta la cicatrización adecuada de la herida.
<b>Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma</b>	<b>30-60</b>	Repetir la perfusión cada 12-24 horas durante 3-4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad aguda se hayan resuelto.
<b>Hemorragias potencialmente mortales</b>	<b>60-100</b>	Repetir la perfusión cada 8-24 horas hasta que desaparezca el riesgo.
<b>Cirugía</b>		
<b>Menor incluyendo extracciones</b>	<b>30-60</b>	Repetir la perfusión cada 24 horas durante al menos 1 día, hasta la cicatrización

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dentales		de la herida.
Mayor	80-100 (pre- y posoperatorio)	Repetir la perfusión cada 8-24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida y continuar el tratamiento durante un mínimo de 7 días más para mantener una actividad de FVIII del 30% al 60% /UI/dl)

Durante el transcurso del tratamiento, se recomienda controlar adecuadamente los niveles de FVIII para determinar la dosis que se debe administrar y la frecuencia de las perfusiones. En caso especial de las intervenciones de cirugía mayor, es indispensable controlar con precisión el tratamiento de sustitución mediante pruebas de la coagulación (actividad del FVIII plasmático). La respuesta individual de los pacientes al FVIII puede “variar” y alcanzar distintos niveles de recuperación in vivo y presentar semividas diferentes.

**Profilaxis**

Para la profilaxis a largo plazo en pacientes con hemofilia A grave, la dosis habitual es de 20 a 40 UI de FVIII por kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes jóvenes, es posible que sea necesario acortar los intervalos de administración o usar dosis más elevadas.

**Pacientes no tratados previamente**

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

**Población pediátrica con Hemofilia A**

La dosis in hemofilia A en niños y adolescentes de edad < 18 años es basada en el peso corporal y por lo tanto generalmente basado en las mismas pautas que para los adultos. En algunos casos pueden ser necesarios intervalos de dosis más cortos o dosis más altas. La frecuencia de administración debe estar siempre orientada a conseguir la eficacia clínica en cada caso.

**Población de edad avanzada**

No es necesario ajustar la dosis en la población de edad avanzada

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Nuevas contraindicaciones:**

**No use Voncento si es alérgico a cualquiera de los componentes de este medicamento**

**Nuevas precauciones y advertencias:**

**Consulte con su médico, farmacéutico o enfermero antes de usar Voncento.**

•**Son posibles reacciones alérgicas (hipersensibilidad). Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, debe interrumpir el tratamiento inmediatamente, y ponerse en contacto con su médico. Su médico debe informarle de los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad. Estos incluyen urticaria, erupción cutánea generalizada, presión en el pecho, dificultad para respirar, caída de la presión arterial y anafilaxia (una reacción alérgica grave que causa severas dificultades respiratorias o mareos).**

•**La formación de inhibidores (anticuerpos) es una complicación conocida que puede ocurrir durante el tratamiento, lo que impide que el tratamiento funcione adecuadamente. Si su sangrado no se está controlando con Voncento, informe a su médico inmediatamente. Debe ser monitoreado cuidadosamente para el desarrollo de inhibidores**

•**Enfermedad de von Willebrand**

**Si usted presenta un riesgo conocido de desarrollar coágulos sanguíneos, debe ser monitoreado para detectar signos tempranos de trombosis (coagulación sanguínea). Su médico debe darle tratamiento para prevenir la trombosis.**

**Seguridad viral**

**Cuando los medicamentos se elaboran a partir de sangre o plasma humano, el fabricante debe tomar ciertas medidas para prevenir la transmisión de infecciones a los pacientes. Estas incluyen:**

- La selección cuidadosa de donantes de sangre y plasma para asegurar que aquellos que corren el riesgo de portar infecciones sean excluidos,**
- Los análisis de cada donación y los pools de plasma para detectar signos de virus/infecciones,**
- inclusión de etapas en el proceso de la sangre o el plasma para inactivar o eliminar los virus.**

**A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmitir la infección no puede**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



excluirse por completo. Esto también se aplica a los virus desconocidos o emergentes u otros tipos de infecciones.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los llamados virus “envueltos”, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH, virus del SIDA), el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C (que causa inflamación del hígado) y para los virus “no envueltos” como el Virus de la hepatitis A (que también causa inflamación del hígado).

Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado contra los virus no envueltos, como el parvovirus B19.

La infección por parvovirus B19 puede ser grave:

- para las mujeres embarazadas (ya que existe un riesgo de infección del feto) y
- para los individuos con un sistema inmune debilitado o con un aumento de la producción de glóbulos rojos debido a ciertos tipos de anemia (por ejemplo, anemia de células falciformes o anemia hemolítica).

Su médico puede recomendarse que considere vacunarse contra la hepatitis A y B si regularmente/en repetidas ocasiones recibe medicamentos derivados de plasma humano, como con Voncento.

**El embarazo y lactancia**

- Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o está planeando tener un bebe, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.
- Durante el embarazo y lactancia, Voncento solo debe administrarse sí es claramente necesario.

**Conducción y uso de máquinas**

Voncento no afecta a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

**Voncento contiene sodio**

Voncento contiene hasta 14.75 mg (0.64 mmol) de sodio por vial. Téngalo en cuenta si está tomando una dieta pobre en sodio.

**Nuevas reacciones adversas:**

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

**Por favor, inmediatamente póngase en contacto con su médico en caso de urgencia:**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- si nota síntomas de reacciones alérgicas;
- si experimenta que el medicamento deja de funcionar correctamente;
- si usted nota cualquier síntoma de una alteración de la perfusión en las extremidades (por ejemplo, extremidades frías y pálidas) u órganos vitales (por ejemplo, dolor severo en el pecho)

El siguiente efecto secundario se ha observado de manera muy frecuente (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Dolor de cabeza

Se han observado los siguientes efectos adversos de manera muy frecuente (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas):

•Inhibición del FVIII: el medicamento deja de funcionar adecuadamente (sangrado continuo). Puede desarrollar un inhibidor (anticuerpo neutralizante) para el FVIII, en cuyo caso el FVIII ya no funcionará correctamente. Si esto sucede, debe dejar de usar el medicamento inmediatamente y contactar a su médico.

•Se han observado reacciones alérgicas y, en algunos casos, pueden evolucionar a una reacción alérgica grave (anafilaxia) que causa dificultad grave para respirar, mareos o shock. Las reacciones alérgicas pueden incluir los siguientes síntomas: cara, lengua, boca o garganta hinchadas, dificultad para respirar y tragar, urticaria, sibilancia, ardor y escozor en la infusión, escalofríos, sofocos, sarpullido en todo el cuerpo, dolor de cabeza, caída en la presión arterial, inquietud, latidos cardíacos más rápidos, opresión en el pecho (incluido dolor en el pecho y malestar en el pecho), dolor de espalda, cansancio (letargo), náuseas, vómitos y hormigueo. Si esto sucede, debe dejar de usar el medicamento inmediatamente y comunicarse con su médico.

•Aumento de la temperatura corporal

Se han observado los siguientes efectos adversos con poca frecuencia (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

•Pruebas anormales de la función hepática.

•Alteración del gusto (disgeusia)

•Existe un riesgo de formación de coágulos sanguíneos (trombosis), particularmente en pacientes con factores de riesgo conocidos.

El siguiente efecto secundario puede ocurrir, pero no se sabe cuántas personas pueden verse afectadas:

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



•**Inhibición de VWF:** el medicamento deja de funcionar correctamente (sangrado continuo). Puede desarrollar un inhibidor (anticuerpo neutralizante) para VWF, en cuyo caso el VWF ya no funcionará correctamente. Si esto sucede, debe dejar de usar el medicamento inmediatamente y comunicarse con su médico.

#### **Efectos adversos en niños y adolescentes**

Se espera que los efectos adversos en niños y adolescentes sean los mismos que en los adultos.

### **3.5.3 REPATHA® 140 MG/ML**

Expediente : 20087350  
Radicado : 20181138499 / 20191082004  
Fecha : 03/05/2019  
Interesado : Amgen Biotecnologica S.A.S.

#### Composición:

Cada mL de solución inyectable contiene 140mg de Evolocumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

#### Indicaciones:

Nuevas indicaciones:

Prevención de eventos cardiovasculares

En adultos mayores de 40 años con dislipidemias refractaria y enfermedad cardiovascular establecida, para reducir el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y revascularización coronaria.

#### Hiperlipidemia primaria

Repatha está indicado como adyuvante de la dieta y dosis máximas toleradas de estatina para el tratamiento de adultos con hipercolesterolemia familiar heterocigota o enfermedad cardiovascular aterosclerótica que requieren disminución adicional de colesterol ldl (ldl-c).

#### Hipercolesterolemia familiar homocigota

Repatha está indicado como adyuvante de la dieta y otras terapias hipolipemiantes (p.ej., estatinas, ezetimibe, aféresis de ldl) en adultos o adolescentes a partir de los 13 años con hipercolesterolemia familiar homocigota (hofh) que requieren disminución adicional del colesterol ldl (ldl-c).

El efecto de evolocumab sobre la mortalidad cardiovascular no está determinado.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al medicamento.

**Precauciones y advertencias:** hable con su médico o farmacéutico antes de utilizar repatha

Si utiliza repatha en combinación con una estatina y otros medicamentos para disminuir el colesterol lea el inserto del empaque de esos medicamentos en particular.

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019002220 emitido mediante evaluación por parte del Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de Comisión Revisora en revisión del Inserto e Información Para Prescribir IPP Versión 03 de julio de 2018, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión 4 de abril de 2019
- Información para prescribir Versión 4 de abril de 2019

**Nueva dosificación / grupo etario:**

**Dosis recomendada**

La dosis subcutánea recomendada de Repatha en adultos con enfermedad cardiovascular establecida, adultos con hiperlipidemia primaria con enfermedad cardiovascular aterosclerótica o con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HeFH, por sus siglas en inglés) es de 140 mg cada 2 semanas o de 420 mg una vez al mes, basada en la preferencia del paciente por la frecuencia de dosificación y el volumen de inyección. Cuando se modifican los regímenes de dosis, administrar la primera dosis del nuevo régimen en la siguiente fecha programada del régimen anterior.

La dosis subcutánea recomendada de Repatha en pacientes con HoFH es 420 mg una vez al mes. En pacientes con HoFH, se deberán medir los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) 4 a 8 semanas después de iniciar Repatha, ya que la respuesta a la terapia dependerá del nivel de la función del receptor LDL.

Al monitorear LDL-C en pacientes recibiendo 420 mg de Repatha una vez al mes, tenga en cuenta que en algunos pacientes el LDL-C puede variar considerablemente durante el intervalo de dosificación.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se omite una de las dosis, instruir al paciente para administrar Repatha dentro de 7 días a partir de la dosis omitida y que reanude el esquema original del paciente.

Si no se administra una de las dosis de cada 2 semanas dentro de 7 días, instruir al paciente para que espere hasta la siguiente dosis en el esquema original.

- Si una de las dosis mensuales no se administra dentro de 7 días, instruir al paciente para que administre la dosis y comience un esquema nuevo con base en esta fecha.

#### Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, para pacientes con insuficiencia renal severa (TFGe <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, para pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa.

#### Instrucciones importantes de administración

- La dosis de 420 mg de Repatha puede ser administrada:
  - Aplicando 3 inyecciones consecutivamente dentro de 30 minutos usando el autoinyector prellenado de un solo uso o la jeringa prellenada de un solo uso.
- Proporcionar entrenamiento apropiado a los pacientes y/o cuidadores sobre cómo preparar y administrar Repatha previo a su uso, de acuerdo con las Instrucciones de uso, incluyendo técnica aséptica. Instruir a los pacientes y/o cuidadores para leer y seguir las Instrucciones de uso cada vez que utilicen Repatha.
- Mantener Repatha en el refrigerador. Previo a su uso, permita que Repatha llegue a la temperatura ambiente por al menos 30 minutos para el autoinyector prellenado de un solo uso o jeringa prellenada de un solo uso. No caliente de ninguna otra manera. Si se retira de refrigeración, Repatha debe conservarse a una temperatura ambiente controlada (hasta 30°C) en su empaque original y deberá utilizarse dentro de los 30 días siguientes.
- Inspeccionar visualmente Repatha en busca de partículas y alteración de la coloración previo a su administración. Repatha es una solución clara a opalescente, incolora a amarillo pálido. No usar si la solución está turbia o presenta alteración de la coloración o contiene partículas.
- Administrar Repatha subcutáneamente dentro de las áreas del abdomen, muslo, o brazo superior que no estén sensibles, con hematomas, enrojecidas, o endurecidas usando una jeringa prellenada de un solo uso o un autoinyector prellenado de un solo uso.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- No administrar en simultáneo Repatha con otros fármacos inyectables en el mismo sitio de administración.
- Rotar el sitio de cada administración subcutánea.

Nuevas precauciones y advertencias:

Hable con su médico o farmacéutico antes de utilizar Repatha.

Si utiliza Repatha en combinación con una estatina y otros medicamentos para disminuir el colesterol, por favor lea el inserto del empaque de esos medicamentos en particular.

Insuficiencia renal

La experiencia del uso con Repatha en pacientes con insuficiencia renal severa (definida como TFGe  $<30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) es limitada. Repatha se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, se observó una reducción en la exposición total a evolocumab que puede dar lugar a una disminución del efecto sobre la reducción de los niveles de LDL-C. Por lo tanto, en estos pacientes se debe garantizar un estrecho seguimiento.

Los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) no se han estudiado. Repatha se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Caucho natural seco

Repatha 140 mg solución inyectable en jeringa prellenada: La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada de vidrio está fabricada con caucho natural seco (un derivado del látex), que puede causar reacciones alérgicas.

Repatha 140 mg solución inyectable en autoinyector prellenado: la cubierta de la aguja del autoinyector prellenado está hecha de caucho natural seco (un derivado del látex), que puede causar reacciones alérgicas.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, esto es, esencialmente "exento de sodio".

Reacciones alérgicas

Se han informado reacciones de hipersensibilidad (p. ej., erupción, urticaria) en pacientes tratados con Repatha, incluidas algunas que conllevaron a interrupción de la terapia. Si se

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



presentan signos o síntomas de reacciones alérgicas serias, interrumpir el tratamiento con Repatha, utilizar el tratamiento de referencia y monitorear hasta que los signos y síntomas se resuelvan.

Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se discuten también en otras secciones del etiquetado:

- Reacciones alérgicas

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo una amplia variedad de condiciones, las frecuencias de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las frecuencias en los ensayos clínicos de otro medicamento y podrían no reflejar las frecuencias observadas en la práctica clínica.

Reacciones adversas en adultos con hiperlipidemia primaria y en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Repatha en 8 ensayos controlados con placebo que incluyeron 2.651 pacientes tratados con Repatha, incluidos 557 expuestos durante 6 meses y 515 expuestos durante 1 año (mediana de la duración del tratamiento de 12 semanas). La edad promedio de la población fue 57 años, 49% de la población eran mujeres, 85% blancos, 6% negros, 8% asiáticos y 2% de otras razas.

Reacciones adversas en un ensayo controlado de 52 semanas

En un ensayo controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego de 52 semanas (estudio 3 [DESCARTES]), 599 pacientes recibieron 420 mg de Repatha vía subcutánea una vez al mes. La edad promedio fue 56 años (rango: 22 a 75 años), 23% eran mayores de 65 años, 52% mujeres, 80% blancos, 8% negros, 6% asiáticos; 6% identificados como etnicidad hispana. En la tabla 1 se presentan las reacciones adversas reportadas en al menos 3% de los pacientes tratados con Repatha y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo en DESCARTES. Las reacciones adversas llevaron a la interrupción del tratamiento en 2,2% de los pacientes tratados con Repatha y 1% de los pacientes tratados con placebo. La reacción adversa más frecuente que conllevó a la interrupción del tratamiento con Repatha y que se presentó a una frecuencia mayor que con placebo fue mialgia (0,3% versus 0% para Repatha y placebo, respectivamente).

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1. Reacciones adversas que ocurrieron en 3% o más de los pacientes tratados con Repatha y con mayor frecuencia que con placebo en DESCARTES

	Placebo (N = 302) %	Repatha (N = 599) %
Nasofaringitis	9,6	10,5
Infección en las vías respiratorias altas	6,3	9,3
Influenza	6,3	7,5
Dolor de espalda	5,6	6,2
Reacciones en el área de inyección <sup>†</sup>	5,0	5,7
Tos	3,6	4,5
Infección en las vías urinarias	3,6	4,5
Sinusitis	3,0	4,2
Cefalea	3,6	4,0
Mialgia	3,0	4,0
Mareo	2,6	3,7
Dolor musculoesquelético	3,0	3,3
Hipertensión	2,3	3,2
Diarrea	2,6	3,0
Gastroenteritis	2,0	3,0

<sup>†</sup>incluye eritema, dolor, hematomas.

#### Reacciones adversas en siete ensayos controlados agrupados de 12 semanas

En siete ensayos agrupados, controlados con placebo, aleatorizados, doble ciegos de 12 semanas, 993 pacientes recibieron 140 mg de Repatha vía subcutánea cada 2 semanas y 1.059 pacientes recibieron 420 mg de Repatha vía subcutánea mensualmente. La edad

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



promedio fue 57 años (rango: 18 a 80 años), 29% eran mayores de 65 años, 49% mujeres, 85% blancos, 5% negros, 9% asiáticos; 5% identificados como etnicidad hispana. En la tabla 2 se presentan las reacciones adversas reportadas en al menos 1% de los pacientes tratados con Repatha, y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo.

Tabla 2. Reacciones adversas que ocurrieron en más del 1% de los pacientes tratados con Repatha y con mayor frecuencia que con placebo en los estudios agrupados de 12 semanas

	Placebo (N = 1.224) %	Repatha <sup>†</sup> (N = 2.052) %
Nasofaringitis	3,9	4,0
Dolor de espalda	2,2	2,3
Infección en las vías respiratorias altas	2,0	2,1
Artralgia	1,6	1,8
Náusea	1,2	1,8
Fatiga	1,0	1,6
Espasmos musculares	1,2	1,3
Infección en las vías urinarias	1,2	1,3
Tos	0,7	1,2
Influenza	1,1	1,2
Contusión	0,5	1,0

<sup>†</sup>140 mg cada 2 semanas y 420 mg una vez al mes combinados.

Reacciones adversas en ocho ensayos agrupados controlados (siete ensayos de 12 semanas y un ensayo de 52 semanas)

Las reacciones adversas descritas a continuación son de una combinación de un ensayo de 52 semanas (DESCARTES) y siete ensayos de 12 semanas. El promedio y la mediana de las

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



duraciones de la exposición a Repatha en esta combinación de ocho ensayos fueron 20 semanas y 12 semanas, respectivamente.

#### Reacciones locales en el área de inyección

Las reacciones en el área de inyección ocurrieron en 3,2% y 3,0% de los pacientes tratados con Repatha y en los pacientes tratados con placebo, respectivamente. Las reacciones más frecuentes en el área de inyección fueron eritema, dolor y hematomas. Las proporciones de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones locales en el área de inyección en los pacientes tratados con Repatha y los pacientes tratados con placebo fueron 0,1% y 0%, respectivamente.

#### Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas ocurrieron en 5,1% y 4,7% de los pacientes tratados con Repatha y los pacientes tratados con placebo, respectivamente. Las reacciones alérgicas más frecuentes fueron erupción (1,0% versus 0,5% para Repatha y placebo, respectivamente), eczema (0,4% versus 0,2%), eritema (0,4% versus 0,2%) y urticaria (0,4% versus 0,1%).

#### Reacciones adversas en el estudio de desenlaces cardiovasculares

En un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de desenlaces cardiovasculares (estudio 1 [Estudio de desenlaces cardiovasculares con Repatha, FOURIER]), 27.525 pacientes recibieron al menos una dosis de Repatha o placebo. La edad promedio fue 62,5 años (rango: 40 a 86 años), 45% tenían 65 años o más, 9% tenían 75 años o más, 25% mujeres, 85% blancos, 2% negros y 10% asiáticos; 8% identificados como etnicidad hispana. Los pacientes fueron expuestos a Repatha o placebo por una mediana de 24,8 meses; 91% de los pacientes estuvo expuesto por  $\geq 12$  meses, 54% estuvo expuesto por  $\geq 24$  meses y 5% estuvo expuesto por  $\geq 36$  meses.

El perfil de seguridad de Repatha en este estudio fue generalmente consistente con el perfil de seguridad descrito anteriormente en los estudios controlados de 12 y 52 semanas que incluyeron pacientes con hiperlipidemia primaria. Los eventos adversos serios ocurrieron en 24,8% y 24,7% de los pacientes tratados con Repatha y tratados con placebo, respectivamente. Los eventos adversos llevaron a la interrupción del tratamiento del estudio en 4,4% de los pacientes asignados a Repatha y en 4,2% asignados a placebo. Las reacciones adversas frecuentes ( $> 5\%$  de los pacientes tratados con Repatha y ocurriendo con mayor frecuencia que con placebo) incluyeron diabetes mellitus (8,8% Repatha, 8,2% placebo), nasofaringitis (7,8% Repatha, 7,4% placebo), e infección en las vías respiratorias altas (5,1% Repatha, 4,8% placebo).

Entre los 16.676 pacientes sin diabetes mellitus en la línea de base, la incidencia de diabetes mellitus de inicio reciente durante el estudio fue 8,1% en los pacientes asignados a Repatha comparados con 7,7% en los asignados a placebo.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Reacciones adversas en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota

En un ensayo controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego de 12 semanas, de 49 pacientes con HoFH (estudio 5 [TESLA]), 33 pacientes recibieron 420 mg de Repatha vía subcutánea una vez al mes. La edad promedio fue 31 años (rango: 13 a 57 años), 49% eran mujeres, 90% blancos, 4% asiáticos y 6% de otras razas. Las reacciones adversas que ocurrieron en al menos dos (6,1%) de los pacientes tratados con Repatha y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo, incluyeron:

- Infección en las vías respiratorias altas (9,1% versus 6,3%)
- Influenza (9,1% versus 0%)
- Gastroenteritis (6,1% versus 0%)
- Nasofaringitis (6,1% versus 0%)

### Inmunogenicidad

Como es el caso con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de presentar inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede verse influenciada por muchos factores, incluyendo la metodología del ensayo, la manipulación de las muestras, el tiempo de recolección de las muestras, medicamentos concomitantes y enfermedades subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos a Repatha en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o a otros medicamentos puede ser mal interpretada.

Se ha evaluado la inmunogenicidad de Repatha utilizando inmunoanálisis de detección por electroquimioluminiscencia en puente para detección de anticuerpos de unión anti-fármaco. Se realizó un ensayo biológico in vitro para detección de anticuerpos neutralizantes en los pacientes con resultados séricos positivos en el inmunoanálisis de detección.

En estudios clínicos agrupados controlados con placebo y con activo, 0,3% (48 de 17.992) de los pacientes tratados con al menos una dosis de Repatha tuvieron pruebas positivas para el desarrollo de anticuerpos de unión. Los pacientes con resultados séricos positivos para anticuerpos de unión fueron evaluados posteriormente y ningún paciente tuvo pruebas positivas para la presencia de anticuerpos neutralizantes.

La presencia de anticuerpos de unión anti-fármaco no afectó el perfil farmacocinético, la respuesta clínica o la seguridad de Repatha, pero las consecuencias a largo plazo de continuar el tratamiento con Repatha en la presencia de anticuerpos de unión anti-fármaco son desconocidas.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Experiencia postcomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de Repatha posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

- Angioedema

Enfermedad similar a la influenza.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto Versión 4 de abril de 2019**
- **Información para prescribir Versión 4 de abril de 2019**

#### Nueva dosificación / grupo etario:

##### Dosis recomendada

La dosis subcutánea recomendada de Repatha en adultos con enfermedad cardiovascular establecida, adultos con hiperlipidemia primaria con enfermedad cardiovascular aterosclerótica o con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HeFH, por sus siglas en inglés) es de 140 mg cada 2 semanas o de 420 mg una vez al mes, basada en la preferencia del paciente por la frecuencia de dosificación y el volumen de inyección. Cuando se modifican los regímenes de dosis, administrar la primera dosis del nuevo régimen en la siguiente fecha programada del régimen anterior.

La dosis subcutánea recomendada de Repatha en pacientes con HoFH es 420 mg una vez al mes. En pacientes con HoFH, se deberán medir los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) 4 a 8 semanas después de iniciar Repatha, ya que la respuesta a la terapia dependerá del nivel de la función del receptor LDL.

Al monitorear LDL-C en pacientes recibiendo 420 mg de Repatha una vez al mes, tenga en cuenta que en algunos pacientes el LDL-C puede variar considerablemente durante el intervalo de dosificación.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Si se omite una de las dosis, instruir al paciente para administrar Repatha dentro de 7 días a partir de la dosis omitida y que reanude el esquema original del paciente.**

**Si no se administra una de las dosis de cada 2 semanas dentro de 7 días, instruir al paciente para que espere hasta la siguiente dosis en el esquema original.**

- **Si una de las dosis mensuales no se administra dentro de 7 días, instruir al paciente para que administre la dosis y comience un esquema nuevo con base en esta fecha.**

#### **Pacientes con insuficiencia renal**

**No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, para pacientes con insuficiencia renal severa (TFGe <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).**

#### **Pacientes con insuficiencia hepática**

**No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, para pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa.**

#### **Instrucciones importantes de administración**

- **La dosis de 420 mg de Repatha puede ser administrada:**
  - **Aplicando 3 inyecciones consecutivamente dentro de 30 minutos usando el autoinyector prellenado de un solo uso o la jeringa prellenada de un solo uso.**
- **Proporcionar entrenamiento apropiado a los pacientes y/o cuidadores sobre cómo preparar y administrar Repatha previo a su uso, de acuerdo con las Instrucciones de uso, incluyendo técnica aséptica. Instruir a los pacientes y/o cuidadores para leer y seguir las Instrucciones de uso cada vez que utilicen Repatha.**
- **Mantener Repatha en el refrigerador. Previo a su uso, permita que Repatha llegue a la temperatura ambiente por al menos 30 minutos para el autoinyector prellenado de un solo uso o jeringa prellenada de un solo uso. No caliente de ninguna otra manera. Si se retira de refrigeración, Repatha debe conservarse a una temperatura ambiente controlada (hasta 30°C) en su empaque original y deberá utilizarse dentro de los 30 días siguientes.**
- **Inspeccionar visualmente Repatha en busca de partículas y alteración de la coloración previo a su administración. Repatha es una solución clara a opalescente, incolora a amarillo pálido. No usar si la solución está turbia o presenta alteración de la coloración o contiene partículas.**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Administrar Repatha subcutáneamente dentro de las áreas del abdomen, muslo, o brazo superior que no estén sensibles, con hematomas, enrojecidas, o endurecidas usando una jeringa prellenada de un solo uso o un autoinyector prellenado de un solo uso.
- No administrar en simultáneo Repatha con otros fármacos inyectables en el mismo sitio de administración.
- Rotar el sitio de cada administración subcutánea.

#### Nuevas precauciones y advertencias:

Hable con su médico o farmacéutico antes de utilizar Repatha.

Si utiliza Repatha en combinación con una estatina y otros medicamentos para disminuir el colesterol, por favor lea el inserto del empaque de esos medicamentos en particular.

#### Insuficiencia renal

La experiencia del uso con Repatha en pacientes con insuficiencia renal severa (definida como TFGe  $<30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) es limitada. Repatha se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave.

#### Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, se observó una reducción en la exposición total a evolocumab que puede dar lugar a una disminución del efecto sobre la reducción de los niveles de LDL-C. Por lo tanto, en estos pacientes se debe garantizar un estrecho seguimiento.

Los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) no se han estudiado. Repatha se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### Caucho natural seco

Repatha 140 mg solución inyectable en jeringa prellenada: La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada de vidrio está fabricada con caucho natural seco (un derivado del látex), que puede causar reacciones alérgicas.

Repatha 140 mg solución inyectable en autoinyector prellenado: la cubierta de la aguja del autoinyector prellenado está hecha de caucho natural seco (un derivado del látex), que puede causar reacciones alérgicas.

#### Contenido de sodio

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, esto es, esencialmente "exento de sodio".

#### Reacciones alérgicas

Se han informado reacciones de hipersensibilidad (p. ej., erupción, urticaria) en pacientes tratados con Repatha, incluidas algunas que conllevaron a interrupción de la terapia. Si se presentan signos o síntomas de reacciones alérgicas serias, interrumpir el tratamiento con Repatha, utilizar el tratamiento de referencia y monitorear hasta que los signos y síntomas se resuelvan.

Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se discuten también en otras secciones del etiquetado:

- Reacciones alérgicas

#### Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo una amplia variedad de condiciones, las frecuencias de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las frecuencias en los ensayos clínicos de otro medicamento y podrían no reflejar las frecuencias observadas en la práctica clínica.

Reacciones adversas en adultos con hiperlipidemia primaria y en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Repatha en 8 ensayos controlados con placebo que incluyeron 2.651 pacientes tratados con Repatha, incluidos 557 expuestos durante 6 meses y 515 expuestos durante 1 año (mediana de la duración del tratamiento de 12 semanas). La edad promedio de la población fue 57 años, 49% de la población eran mujeres, 85% blancos, 6% negros, 8% asiáticos y 2% de otras razas.

#### Reacciones adversas en un ensayo controlado de 52 semanas

En un ensayo controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego de 52 semanas (estudio 3 [DESCARTES]), 599 pacientes recibieron 420 mg de Repatha vía subcutánea una vez al mes. La edad promedio fue 56 años (rango: 22 a 75 años), 23% eran mayores de 65 años, 52% mujeres, 80% blancos, 8% negros, 6% asiáticos; 6% identificados como etnicidad hispana. En la tabla 1 se presentan las reacciones adversas reportadas en al menos 3% de los pacientes tratados con Repatha y con mayor frecuencia que en

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los pacientes tratados con placebo en DESCARTES. Las reacciones adversas llevaron a la interrupción del tratamiento en 2,2% de los pacientes tratados con Repatha y 1% de los pacientes tratados con placebo. La reacción adversa más frecuente que conllevó a la interrupción del tratamiento con Repatha y que se presentó a una frecuencia mayor que con placebo fue mialgia (0,3% versus 0% para Repatha y placebo, respectivamente).

Tabla 1. Reacciones adversas que ocurrieron en 3% o más de los pacientes tratados con Repatha y con mayor frecuencia que con placebo en DESCARTES

	Placebo (N = 302) %	Repatha (N = 599) %
Nasofaringitis	9,6	10,5
Infección en las vías respiratorias altas	6,3	9,3
Influenza	6,3	7,5
Dolor de espalda	5,6	6,2
Reacciones en el área de inyección <sup>†</sup>	5,0	5,7
Tos	3,6	4,5
Infección en las vías urinarias	3,6	4,5
Sinusitis	3,0	4,2
Cefalea	3,6	4,0
Mialgia	3,0	4,0
Mareo	2,6	3,7
Dolor musculoesquelético	3,0	3,3
Hipertensión	2,3	3,2
Diarrea	2,6	3,0

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Placebo (N = 302) %	Repatha (N = 599) %
Gastroenteritis	2,0	3,0

†incluye eritema, dolor, hematomas.

#### Reacciones adversas en siete ensayos controlados agrupados de 12 semanas

En siete ensayos agrupados, controlados con placebo, aleatorizados, doble ciegos de 12 semanas, 993 pacientes recibieron 140 mg de Repatha vía subcutánea cada 2 semanas y 1.059 pacientes recibieron 420 mg de Repatha vía subcutánea mensualmente. La edad promedio fue 57 años (rango: 18 a 80 años), 29% eran mayores de 65 años, 49% mujeres, 85% blancos, 5% negros, 9% asiáticos; 5% identificados como etnicidad hispana. En la tabla 2 se presentan las reacciones adversas reportadas en al menos 1% de los pacientes tratados con Repatha, y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo.

Tabla 2. Reacciones adversas que ocurrieron en más del 1% de los pacientes tratados con Repatha y con mayor frecuencia que con placebo en los estudios agrupados de 12 semanas

	Placebo (N = 1.224) %	Repatha† (N = 2.052) %
Nasofaringitis	3,9	4,0
Dolor de espalda	2,2	2,3
Infección en las vías respiratorias altas	2,0	2,1
Artralgia	1,6	1,8
Náusea	1,2	1,8
Fatiga	1,0	1,6

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Placebo (N = 1.224) %	Repatha <sup>†</sup> (N = 2.052) %
Espasmos musculares	1,2	1,3
Infección en las vías urinarias	1,2	1,3
Tos	0,7	1,2
Influenza	1,1	1,2
Contusión	0,5	1,0

<sup>†</sup>140 mg cada 2 semanas y 420 mg una vez al mes combinados.

**Reacciones adversas en ocho ensayos agrupados controlados (siete ensayos de 12 semanas y un ensayo de 52 semanas)**

Las reacciones adversas descritas a continuación son de una combinación de un ensayo de 52 semanas (DESCARTES) y siete ensayos de 12 semanas. El promedio y la mediana de las duraciones de la exposición a Repatha en esta combinación de ocho ensayos fueron 20 semanas y 12 semanas, respectivamente.

**Reacciones locales en el área de inyección**

Las reacciones en el área de inyección ocurrieron en 3,2% y 3,0% de los pacientes tratados con Repatha y en los pacientes tratados con placebo, respectivamente. Las reacciones más frecuentes en el área de inyección fueron eritema, dolor y hematomas. Las proporciones de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones locales en el área de inyección en los pacientes tratados con Repatha y los pacientes tratados con placebo fueron 0,1% y 0%, respectivamente.

**Reacciones alérgicas**

Las reacciones alérgicas ocurrieron en 5,1% y 4,7% de los pacientes tratados con Repatha y los pacientes tratados con placebo, respectivamente. Las reacciones alérgicas más frecuentes fueron erupción (1,0% versus 0,5% para Repatha y placebo, respectivamente), eczema (0,4% versus 0,2%), eritema (0,4% versus 0,2%) y urticaria (0,4% versus 0,1%).

**Reacciones adversas en el estudio de desenlaces cardiovasculares**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de desenlaces cardiovasculares (estudio 1 [Estudio de desenlaces cardiovasculares con Repatha, FOURIER]), 27.525 pacientes recibieron al menos una dosis de Repatha o placebo. La edad promedio fue 62,5 años (rango: 40 a 86 años), 45% tenían 65 años o más, 9% tenían 75 años o más, 25% mujeres, 85% blancos, 2% negros y 10% asiáticos; 8% identificados como etnicidad hispana. Los pacientes fueron expuestos a Repatha o placebo por una mediana de 24,8 meses; 91% de los pacientes estuvo expuesto por  $\geq 12$  meses, 54% estuvo expuesto por  $\geq 24$  meses y 5% estuvo expuesto por  $\geq 36$  meses.

El perfil de seguridad de Repatha en este estudio fue generalmente consistente con el perfil de seguridad descrito anteriormente en los estudios controlados de 12 y 52 semanas que incluyeron pacientes con hiperlipidemia primaria. Los eventos adversos serios ocurrieron en 24,8% y 24,7% de los pacientes tratados con Repatha y tratados con placebo, respectivamente. Los eventos adversos llevaron a la interrupción del tratamiento del estudio en 4,4% de los pacientes asignados a Repatha y en 4,2% asignados a placebo. Las reacciones adversas frecuentes ( $> 5\%$  de los pacientes tratados con Repatha y ocurriendo con mayor frecuencia que con placebo) incluyeron diabetes mellitus (8,8% Repatha, 8,2% placebo), nasofaringitis (7,8% Repatha, 7,4% placebo), e infección en las vías respiratorias altas (5,1% Repatha, 4,8% placebo).

Entre los 16.676 pacientes sin diabetes mellitus en la línea de base, la incidencia de diabetes mellitus de inicio reciente durante el estudio fue 8,1% en los pacientes asignados a Repatha comparados con 7,7% en los asignados a placebo.

#### Reacciones adversas en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota

En un ensayo controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego de 12 semanas, de 49 pacientes con HoFH (estudio 5 [TESLA]), 33 pacientes recibieron 420 mg de Repatha vía subcutánea una vez al mes. La edad promedio fue 31 años (rango: 13 a 57 años), 49% eran mujeres, 90% blancos, 4% asiáticos y 6% de otras razas. Las reacciones adversas que ocurrieron en al menos dos (6,1%) de los pacientes tratados con Repatha y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo, incluyeron:

- Infección en las vías respiratorias altas (9,1% versus 6,3%)
- Influenza (9,1% versus 0%)
- Gastroenteritis (6,1% versus 0%)
- Nasofaringitis (6,1% versus 0%)

#### Inmunogenicidad

Como es el caso con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de presentar inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede verse influenciada por muchos factores, incluyendo la metodología del ensayo, la manipulación de las muestras, el tiempo de recolección de las muestras, medicamentos concomitantes y enfermedades subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos a Repatha en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o a otros medicamentos puede ser mal interpretada.

Se ha evaluado la inmunogenicidad de Repatha utilizando inmunoanálisis de detección por electroquimioluminiscencia en puente para detección de anticuerpos de unión anti-fármaco. Se realizó un ensayo biológico *in vitro* para detección de anticuerpos neutralizantes en los pacientes con resultados séricos positivos en el inmunoanálisis de detección.

En estudios clínicos agrupados controlados con placebo y con activo, 0,3% (48 de 17.992) de los pacientes tratados con al menos una dosis de Repatha tuvieron pruebas positivas para el desarrollo de anticuerpos de unión. Los pacientes con resultados séricos positivos para anticuerpos de unión fueron evaluados posteriormente y ningún paciente tuvo pruebas positivas para la presencia de anticuerpos neutralizantes.

La presencia de anticuerpos de unión anti-fármaco no afectó el perfil farmacocinético, la respuesta clínica o la seguridad de Repatha, pero las consecuencias a largo plazo de continuar el tratamiento con Repatha en la presencia de anticuerpos de unión anti-fármaco son desconocidas.

#### Experiencia postcomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de Repatha posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

- Angioedema

Enfermedad similar a la influenza.

#### 3.5.4. DYSPORT® 300 U

Expediente : 20032324  
Radicado : 20191087971

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 13/05/2019  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada vial de mL contiene 300U de Complejo de Hemaglutinina de Toxina Tipo A de Clostridium Botulinum

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Nuevas indicaciones:

Dysport está indicado para el tratamiento sintomático de la espasticidad focal de:

- extremidades superiores en adultos
- deformidad dinámica del pie de equino, en pacientes pediátricos ambulatorios, con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

Dysport está indicado en adultos para el tratamiento sintomático de:

- tortícolis espasmódica
- blefaroespasmo
- espasmo hemifacial
- hiperhidrosis primaria severa de la axila, que no responde al tratamiento tópico con antitranspirantes o antihidróticos.
- hiperhidrosis palmar

Dysport está indicado para la mejoría temporal en la apariencia de moderada a severa:

- líneas glabellares (líneas verticales entre las cejas) vistas en el máximo fruncimiento del ceño y/o
- líneas cantales laterales (líneas de patas de gallo) vistas a la máxima sonrisa

En pacientes adultos menores de 65 años, cuando la gravedad de estas líneas tiene un importante impacto psicológico en el paciente.

Contraindicaciones:

Dysport está contraindicado en individuos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de dysport o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han reportado efectos adversos como resultado de la distribución de la toxina en sitios alejados del sitio de administración, los cuales, en algunos casos están asociados con disfagia, neumonía y/o debilidad importante, muy rara vez, con la muerte. Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden presentar debilidad muscular excesiva. El riesgo de ocurrencia de dichas reacciones adversas se puede reducir utilizando la dosis mínima efectiva y no excediendo la dosis recomendada.

Dysport® solamente debe ser usado con precaución y bajo estricta supervisión médica cercana en pacientes con evidencia clínica o subclínica de una marcada transmisión neuromuscular deficiente (por ejemplo, miastenia gravis). Estos pacientes pueden presentar un aumento en la sensibilidad a agentes como dysport®, lo cual puede provocar una debilidad muscular excesiva con las dosis terapéuticas. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes están en mayor riesgo de este efecto secundario.

Raramente se han reportado casos de muerte luego del tratamiento con toxina botulínica tipo a o b; en ocasiones relacionados con disfagia, neumopatía (incluyendo pero no limitado a disnea, fallo respiratorio, paro respiratorio) y/o en pacientes con astenia importante. Pacientes con trastornos que causan defectos en la transmisión neuromuscular, dificultad para deglutir o respirar tienen un mayor riesgo de experimentar estos efectos. En estos pacientes, el tratamiento debe ser administrado bajo el control de un especialista y sólo si el beneficio del tratamiento supera el riesgo.

Dysport® debe administrarse con precaución a pacientes con problemas pre-existentes para deglutir o respirar, puesto que pueden empeorar después de la distribución del efecto de la toxina en los músculos relevantes. Se ha presentado aspiración en raras ocasiones y representa un riesgo durante el tratamiento de pacientes con afección respiratoria crónica.

No se debe exceder la posología y frecuencia recomendada para la administración de dysport®.

Los pacientes y sus familiares deben ser advertidos sobre la necesidad de tratamiento médico inmediato en caso de dificultades para deglutir, hablar o respirar.

Para el tratamiento de la espasticidad asociada con parálisis cerebral en niños, dysport® sólo se debe utilizar en niños de 2 años de edad o mayores. Dysport® no debe utilizarse para tratar la espasticidad en pacientes que han desarrollado una contractura fija.

Al igual que con cualquier inyección intramuscular, dysport® sólo debe utilizarse cuando sea estrictamente necesario en pacientes con tiempos de sangrado prolongado, infección o inflamación en el sitio de la inyección.

Dysport® sólo debe usarse para tratar un único paciente, durante una única sesión. Las precauciones específicas deben ser tenidas en cuenta durante la preparación y

Acta No. 13 de 2019 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administración del producto y para la inactivación y eliminación de cualquier resto de solución reconstituida.

Se ha observado raramente la formación de anticuerpos a la toxina botulínica en pacientes que reciben dysport®. Clínicamente, los anticuerpos neutralizantes han sido detectados mediante deterioro sustancial en la respuesta a la terapia y/o la necesidad de uso constante de dosis mayores.

Cuando se tratan líneas glabellares, es esencial estudiar la anatomía facial del paciente antes de la administración. La asimetría facial, ptosis, dermatocalasia excesiva, cicatrices y cualquier alteración a esta anatomía, como resultado de intervenciones quirúrgicas previas, deben ser tenidas en consideración. Se debe tener precaución cuando el músculo objetivo muestra excesiva debilidad o atrofia.

Se debe tener especial consideración antes de la inyección de pacientes quienes hayan experimentado una reacción alérgica previa a productos que contienen toxina botulínica tipo a. El mayor riesgo de una reacción alérgica debe considerarse en relación al beneficio del tratamiento.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CCSlv14/Feb2019
- Información para prescribir Versión CCSlv14/Feb2019

Nueva dosificación / grupo etario:

Las unidades de Dysport son específicas para la preparación y no son intercambiables con otras preparaciones de toxina botulínica.

Capacitación: Dysport solamente debe ser administrado por médicos capacitados adecuadamente.

Ipsen puede facilitar entrenamiento en la administración de inyecciones de Dysport.

Para instrucciones sobre la reconstitución del polvo para solución inyectable, manipulación y disposición de viales por favor refiérase a la sección 6.6.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Espasticidad focal en adultos

Extremidades superiores

Posología

La dosificación en sesiones de tratamiento iniciales y secuenciales se debe adaptar para cada individuo, con base en el tamaño, el número y el sitio de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente a tratamientos anteriores, y / o la historia de eventos adversos con Dysport. En los ensayos clínicos, las dosis de 500 Unidades y 1000 Unidades se dividieron entre los músculos seleccionados en una sesión de tratamiento dada como se muestra a continuación.

Generalmente, no más que 1 mL debe ser administrado en el sitio como inyección única. La dosis total no debe exceder las 1000 unidades en una sesión de tratamiento determinada.

Músculos inyectados	Dosis recomendada de Dysport (U)
Flexor carpi radialis (FCR)	100 - 200 U
Flexor carpi ulnaris (FCU)	100 - 200 U
Flexor digitorum profundus (FDP)	100 - 200 U
Flexor digitorum superficialis (FDS)	100 - 200 U
Flexor Pollicis Longus	100 - 200 U
Adductor Pollicis	25 - 50 U
Brachialis	200 - 400 U
Brachioradialis	100 - 200 U
Biceps Brachii (BB)	200 - 400 U
Pronator Teres	100 - 200 U
Triceps Brachii (cabeza larga)	150 - 300 U
Pectoralis Major	150 - 300 U

Acta No. 13 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Subscapularis	150 - 300 U
Latissimus Dorsi	150 - 300 U

Aunque la localización real de los sitios de inyección se puede determinar por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo la electromiografía, la estimulación eléctrica o el ultrasonido.

La mejoría clínica se puede esperar una semana después de la inyección y puede durar hasta 20 semanas. Las inyecciones pueden repetirse cada 12-16 semanas o según sea necesario para mantener la respuesta, pero no más frecuentemente que cada 12 semanas. El grado y el patrón de la espasticidad muscular en el momento de re-inyección pueden requerir modificación en la dosis de toxina Dysport y los músculos a inyectar.

Extremidades superiores:

Si se requiere tratamiento en las extremidades superiores durante la misma sesión de tratamiento, la dosis de Dysport a inyectar en cada extremidad debe adaptarse a la necesidad del individuo de acuerdo con la posología pertinente y sin exceder una dosis total de 1500U.

Niños: No se han demostrado ni la seguridad ni la efectividad de Dysport en el tratamiento de la espasticidad focal que afecta las extremidades superiores en niños.

Pacientes mayores ( $\geq 65$  años): La experiencia clínica no ha identificado diferencias en la respuesta entre los pacientes mayores y los adultos más jóvenes. En general, los pacientes mayores se deben observar para evaluar su tolerabilidad a Dysport, debido a la mayor frecuencia de enfermedades concomitantes y de otras terapias con medicamentos.

Forma de administración

Cuando se trata la espasticidad focal que afecta las extremidades superiores en adultos, Dysport se reconstituye con inyección de cloruro de sodio B.P. (0.9 % p/v), para lograr una solución que contenga 100 unidades/ml, 200 unidades/ml o 500 unidades/ml de Dysport (ver sección 6.6)

Dysport debe ser administrada por inyección intramuscular en los músculos como se describe anteriormente.

Deformidad dinámica del pie equino, en pacientes pediátricos ambulatorios con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

Posología

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial deben adaptarse a la persona en función del tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente al tratamiento previo y/o historial de eventos adversos con toxinas botulínicas. Para iniciar el tratamiento, debe considerarse comenzar con una dosis más baja.

La dosis total máxima de Dysport administrada por sesión de tratamiento no debe exceder 15 unidades/kg para inyecciones unilaterales de miembros inferiores o 30 unidades/kg para inyecciones bilaterales. Además, la dosis total de Dysport por sesión de tratamiento no debe exceder de 1000 unidades o 30 unidades/kg, lo que sea menor. La dosis total administrada debe dividirse entre los músculos espásticos afectados de la(s) extremidad(s) inferior(s). Cuando sea posible, la dosis debe distribuirse en más de 1 sitio de inyección en cualquier músculo.

No debe administrarse más de 0.5 ml de Dysport en cualquier sitio de inyección.

Consulte la tabla siguiente para la dosificación recomendada:

Músculo	Rango de Dosis recomendada por musculo por pierna (U/Kg Peso corporal)	Número de sitios de inyección por musculo
Gastrocnemio	5 a 15 U/Kg	Hasta 4
Sóleo	4 a 6 U/Kg	Hasta 2
Tibial posterior	3 a 5 U/Kg	Hasta 2
<b>Dosis total</b>	Hasta 15 U/Kg/pierna	

Aunque la localización real de los sitios de inyección puede determinarse por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo Electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonido para dirigirse a los sitios de inyección.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debe administrarse el tratamiento repetido con Dysport cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de las 12 semanas posteriores a la inyección anterior. La mayoría de los pacientes en los estudios clínicos se re-trataron entre las semanas 16 - 22; Sin embargo, algunos pacientes tuvieron una duración de respuesta más larga, es decir, 28 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden requerir alteraciones en la dosis de Dysport y los músculos a inyectar.

Se puede esperar una mejoría clínica dentro de las dos semanas posteriores a la inyección.

#### Forma de administración

Cuando se trata la espasticidad asociada con parálisis cerebral pediátrica, Dysport es reconstituido con cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) y es administrado mediante inyección intramuscular como se detalló anteriormente.

#### Tortícolis espasmódica

##### Posología

Las dosis recomendadas para tortícolis se aplican a los adultos de todas las edades, siempre y cuando se trate de personas de peso normal, sin evidencia de reducción de la masa muscular del cuello. Una dosis reducida puede ser apropiada en pacientes notablemente bajos de peso o en pacientes mayores, cuya masa muscular puede estar reducida.

La dosis inicial recomendada para el tratamiento de tortícolis espasmódica es de 500 unidades por paciente, administrada como una dosis dividida en los dos o tres músculos más activos del cuello.

- En el caso de tortícolis rotativa, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio capitis, ipsilateral a la dirección de la rotación mentón/cabeza, y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo, contralateral a la rotación.
- Para laterocolis, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio capitis ipsilateral y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo ipsilateral. En los casos asociados con elevación del hombro, el músculo trapecio ipsilateral o el elevador de la escapula, pueden también requerir tratamiento de acuerdo a la hipertrofia visible del músculo o a la lectura electromiográfica (EMG). Cuando sea necesario inyectar tres músculos, distribuir las 500 unidades de la siguiente manera: 300 unidades en el esplenio capitis, 100 unidades en el esternocleidomastoideo y 100 unidades en el tercer músculo.
- Para retrocolis, distribuir las 500 unidades administrando 250 unidades en cada uno de los músculos esplenio capitis. Las inyecciones bilaterales en los esplenios pueden incrementar el riesgo de debilidad muscular en el cuello.
- Todas las otras formas de tortícolis dependen en gran medida del conocimiento del especialista y de la EMG para identificar y tratar los músculos más activos. La EMG

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



debe emplearse para el diagnóstico de todas las formas complejas de tortícolis, para una reevaluación después de inyecciones infructuosas en casos no complejos, y para guiar inyecciones en músculos profundos o en el caso de pacientes con sobrepeso cuyos músculos del cuello son difícilmente palpables.

En administraciones posteriores, las dosis se pueden ajustar de acuerdo a la respuesta clínica y a los efectos secundarios observados. Se recomiendan intervalos de dosis de entre 250 y 1000 unidades; sin embargo, las dosis más altas pueden estar acompañadas por un incremento en los efectos secundarios, particularmente disfagia. La máxima dosis administrada no debe exceder de 1000 unidades.

El alivio de los síntomas de tortícolis debe esperarse dentro de la primera semana después de la inyección.

Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o según se requiera para mantener la respuesta, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de tortícolis espasmódica en niños.

#### Forma de administración

En el tratamiento de tortícolis espasmódica, Dysport es reconstituido con cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 500 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante inyección intramuscular como se indicó anteriormente.

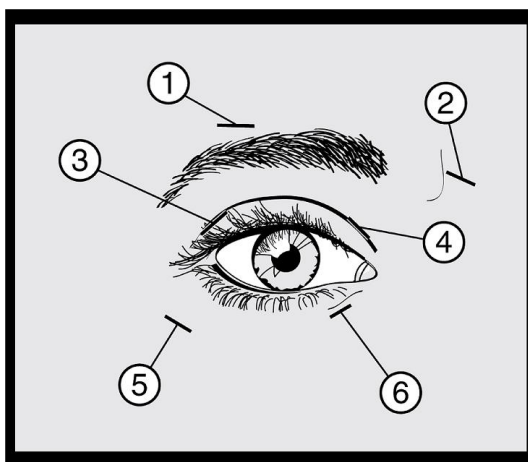
Blefaroespasmó y espasmo hemifacial:

#### Posología

En un ensayo clínico sobre el uso de Dysport para el tratamiento del blefaroespasmó esencial benigno, una dosis de 40 unidades por ojo fue significativamente eficaz. Dosis de 80 unidades y 120 unidades por ojo resultaron en una mayor duración del efecto. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos locales, específicamente ptosis, fue relacionada con la dosis. En el tratamiento del blefaroespasmó y el espasmo hemifacial, la dosis máxima utilizada no debe exceder una dosis total de 120 unidades por ojo.

Se debe hacer una inyección de 10 unidades (0.05 ml) medialmente y 10 unidades (0.05 ml) lateralmente en la unión entre las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior (3 y 4) y orbicular inferior (5 y 6) de cada ojo. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, se deben evitar las inyecciones cerca del elevador del párpado superior.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para las inyecciones en el párpado superior, la aguja debe dirigirse lejos de su centro para evitar el músculo elevador. Se adjunta un esquema para facilitar la ejecución de dichas inyecciones. El alivio de síntomas puede esperarse al cabo de dos a cuatro días con un efecto máximo al cabo de dos semanas.

Las inyecciones deben repetirse aproximadamente cada doce semanas o según se requiera para prevenir la recurrencia de los síntomas, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

En las administraciones posteriores, si la respuesta del tratamiento inicial se considera insuficiente, puede ser necesario aumentar la dosis por ojo a:

- 60 unidades: 10 unidades (0.05 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente;
- 80 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente;
- o
- hasta 120 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 40 unidades (0.2 mL) lateralmente,

por encima y por debajo de cada ojo en la forma descrita anteriormente. Sitios adicionales en el músculo frontal, por encima de las cejas (1 y 2) también se pueden inyectar si los espasmos interfieren con la visión.

En los casos de blefaroespasmio unilateral, las inyecciones deben limitarse al ojo afectado. Los pacientes con espasmo hemifacial deben ser tratados de la misma manera que para

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



blefaroespasma unilateral. Las dosis recomendadas son aplicables a adultos de todas las edades, incluyendo ancianos.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de blefaroespasma y espasmo hemifacial en niños.

#### Forma de administración

Durante el tratamiento de blefaroespasma y espasmo hemifacial, reconstituir el vial de Dysport con cloruro de sodio inyectable BP (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport (ver sección 6.6).

Dysport se administra mediante una inyección subcutánea medial y lateralmente en la unión de las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior e inferior de cada ojo, como se describió anteriormente.

#### Hiperhidrosis Axilar

##### Posología

La dosis inicial recomendada es de 100 unidades por axila. Si no se alcanza el efecto deseado, es posible administrar hasta 200 unidades por axila para inyecciones subsiguientes. La dosis máxima administrada no debe exceder las 200 unidades por axila.

Debe determinarse previamente el área a inyectar utilizando la prueba de Yodo-almidón. Ambas axilas deben ser lavadas y desinfectadas. A continuación se administran inyecciones intradérmicas en diez sitios, cada sitio recibe 10 unidades, es decir, para administrar 100 unidades por axila. El efecto máximo debe verse en la segunda semana después de la inyección. En muchos casos, la dosis recomendada proporcionará una supresión adecuada de la secreción de sudor durante aproximadamente 48 semanas. El punto de tiempo para aplicaciones adicionales debe determinarse de manera individual según la necesidad clínica. Las inyecciones no deben repetirse con más frecuencia que cada 12 semanas. Existe alguna evidencia de un efecto acumulativo de dosis repetidas por lo que el tiempo de cada tratamiento para un paciente dado debe evaluarse individualmente.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de hiperhidrosis axilar en niños.

#### Forma de administración

Cuando se trata hiperhidrosis axilar, Dysport se reconstituye con solución de cloruro de sodio B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución que contiene 200 unidades por mL de Dysport. Dysport se administra mediante una inyección intradérmica como se describió anteriormente.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Hiperhidrosis Palmar

### Posología

Adultos y ancianos: Para hiperhidrosis palmar, la dosis total utilizada es de 120 unidades por palma, distribuida en 6 a 25 puntos de inyección subcutánea distintos, 10 unidades por punto.

### Forma de administración

Durante el tratamiento de hiperhidrosis palmar, el producto debe administrarse por medio de una inyección subdérmica, usualmente con una aguja de calibre 26, en las áreas hiperhidróticas previamente determinadas. Algunos estudios no utilizan anestésicos, otros utilizan la congelación local de la palma o bloqueos de los nervios medial y ulnar para minimizar el dolor.

## Líneas glaberales moderadas a severas y/o líneas cantales laterales

### Posología

El intervalo de tratamiento depende de la respuesta individual de cada paciente después de la evaluación.

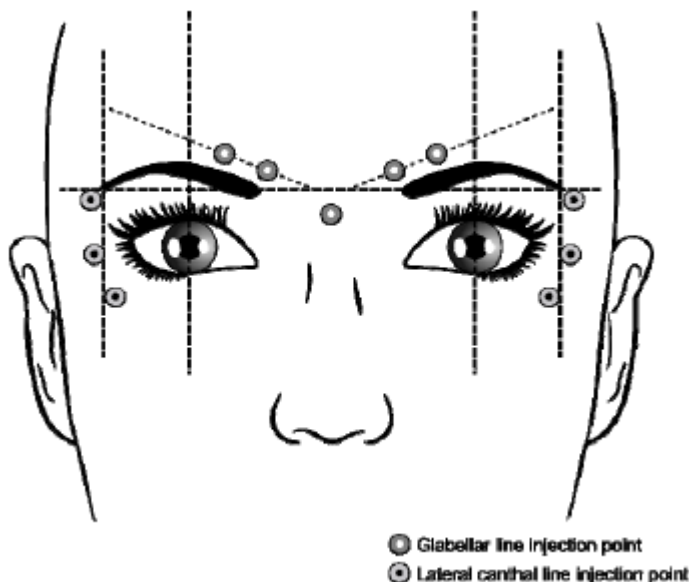
El intervalo de tratamiento con Dysport no debe ser más frecuente que cada tres meses.

Eliminar cualquier maquillaje y desinfectar la piel con un antiséptico local.

Las inyecciones intramusculares deben realizarse usando una aguja estéril de calibre 29 - 30.

Los puntos de inyección recomendados para líneas glaberales y líneas cantales laterales son descritos abajo:

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Líneas Glabellares:

La dosis recomendada es de 50 unidades (0.25 ml de solución reconstituida) de Dysport para dividirse en 5 puntos de inyección, 10 unidades (0.05 ml de solución reconstituida) se administran por vía intramuscular, perpendicular a la piel, en cada uno de los 5 sitios: 2 inyecciones en cada músculo corrugador y una en el músculo proceral cerca del ángulo nasofrontal como se muestra arriba.

Los puntos de referencia anatómicos pueden ser identificados más fácilmente si son observados y palpados con el ceño al máximo fruncimiento. Antes de la inyección, coloque el pulgar o el dedo índice firmemente debajo del borde orbital para evitar la extravasación debajo del borde orbital.

La aguja debe estar apuntada hacia arriba y medialmente durante la inyección. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, evitar las inyecciones cerca del músculo levator palpebrae superioris, en particular en pacientes con complejos más grandes del depresor de la frente (depressor supercillii). Las inyecciones en el músculo ondulator deben hacerse en la parte central de ese músculo, al menos 1 cm por encima del borde orbital.

En estudios clínicos se demostró un efecto óptimo, en líneas glabellares, hasta 4 meses después de la inyección. Algunos pacientes seguían respondiendo a los 5 meses.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Líneas cantales laterales:

La dosis recomendada por lado es de 30 unidades (60 unidades para ambos lados, 0.30 ml de solución reconstituida) de Dysport, que se dividirá en 3 sitios de inyección; se deben administrar 10 unidades (0.05 ml de solución reconstituida) por vía intramuscular en cada punto de inyección.

La inyección debe ser lateral (20 - 30° de ángulo) a la piel y muy superficial. Todos los puntos de inyección deben estar en la parte externa del músculo orbicular del ojo y lo suficientemente lejos del borde orbital (aproximadamente 1 - 2 cm) como se muestra arriba.

Los puntos de referencia anatómicos pueden identificarse más fácilmente si se observan y se palpan en la máxima sonrisa. Se debe tener cuidado para evitar inyectar los músculos zigomáticos mayor / menor para evitar la caída lateral de la boca y la sonrisa asimétrica.

#### Información General

En caso de que el tratamiento falle o el efecto disminuya tras inyecciones repetidas, métodos alternativos de tratamiento deben ser empleados. En caso de que el tratamiento falle después de la primera sesión de tratamiento, las siguientes estrategias pueden ser consideradas:

- Análisis de las causas de la falla, por ejemplo músculo inyectado incorrecto, técnica de inyección inapropiada, y formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina.
- Reevaluación de la relevancia del tratamiento con Dysport.

Se ha evaluado la eficacia y seguridad de las inyecciones repetidas de Dysport en líneas glabellares hasta 24 meses y hasta 8 ciclos repetidos de tratamiento y para líneas cantales laterales hasta 12 meses y hasta 5 ciclos de tratamiento repetidos.

*Niños:* La seguridad y eficacia de Dysport en el tratamiento de líneas glabellares moderadas a severas y líneas cantales laterales, en individuos menores de 18 años, no ha sido demostrada.

#### Forma de administración

Para líneas glabellares moderadas a severas o líneas cantales laterales, Dysport se reconstituye con solución de cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport (ver sección 6.6).

Dysport se administra mediante inyección intramuscular como se indicó anteriormente.

#### Nuevas precauciones y advertencias:

Se han reportado efectos adversos como resultado de la distribución de la toxina en sitios alejados del sitio de administración (ver sección 4.8), los cuales, en algunos casos están

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



asociados con disfagia, neumonía y/o debilidad importante resultante, muy rara vez, con la muerte. Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden presentar debilidad muscular excesiva. El riesgo de ocurrencia de dichas reacciones adversas se puede reducir utilizando la dosis mínima efectiva posible y no excediendo la dosis máxima recomendada.

Dysport solamente debe ser usado con precaución y bajo estricta supervisión médica cercana en pacientes con evidencia clínica o sub-clínica de una marcada transmisión neuromuscular deficiente (por ejemplo, miastenia gravis). Estos pacientes pueden presentar un aumento en la sensibilidad a agentes como Dysport, lo cual puede provocar una debilidad muscular excesiva con las dosis terapéuticas. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes están en mayor riesgo de este efecto secundario.

Se han notificado casos muy raros de muerte, ocasionalmente en el contexto de disfagia, neumopatía (incluyendo pero no limitado a disnea, insuficiencia respiratoria, paro respiratorio) y/o en pacientes con astenia significativa después del tratamiento con toxina botulínica A o B. Los pacientes con trastornos resultantes de una transmisión neuromuscular defectuosa, dificultad para tragar o para respirar, están en más riesgo de experimentar estos efectos. En estos pacientes, el tratamiento debe ser administrado bajo el control de un especialista y sólo si el beneficio del tratamiento supera el riesgo.

Dysport debe administrarse con precaución a pacientes con problemas pre-existentes para deglutir o respirar, puesto que pueden empeorar después de la distribución del efecto de la toxina en los músculos relevantes. Se ha presentado aspiración en raras ocasiones y representa un riesgo durante el tratamiento de pacientes con afección respiratoria crónica.

No se debe exceder la posología y frecuencia recomendada para la administración de Dysport.

Los pacientes y sus cuidadores deben ser advertidos sobre la necesidad de tratamiento médico inmediato en caso de dificultades para deglutir, hablar o respirar.

Dysport no debe utilizarse para tratar la espasticidad en pacientes que han desarrollado una contractura fija.

Al igual que con cualquier inyección intramuscular, Dysport sólo debe utilizarse cuando sea estrictamente necesario en pacientes con tiempos de sangrado prolongado, infección o inflamación en el sitio de la inyección.

Dysport sólo debe usarse para tratar un único paciente, durante una única sesión. Las precauciones específicas deben ser tenidas en cuenta durante la preparación y administración del producto (ver sección 4.2) y para la inactivación y eliminación de cualquier resto de solución reconstituida (ver sección 6.6).

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha observado raramente la formación de anticuerpos a la toxina botulínica en pacientes que reciben Dysport. Clínicamente, los anticuerpos neutralizantes han sido detectados mediante deterioro sustancial en la respuesta a la terapia y/o la necesidad de uso constante de dosis mayores.

Cuando se tratan líneas glabellares, es esencial estudiar la anatomía facial del paciente antes de la administración. La asimetría facial, ptosis, dermatocalcia excesiva, cicatrices y cualquier alteración a esta anatomía, como resultado de intervenciones quirúrgicas previas, deben ser tenidas en consideración. Se debe tener precaución cuando el músculo objetivo muestra excesiva debilidad o atrofia.

Se debe tener especial consideración antes de la inyección de pacientes quienes hayan experimentado una reacción alérgica previa a productos que contienen toxina botulínica tipo A. El mayor riesgo de una reacción alérgica debe considerarse en relación al beneficio del tratamiento.

#### Uso pediátrico

Para el tratamiento de la espasticidad asociada con parálisis cerebral en niños, Dysport solo debe usarse en niños de 2 años de edad o mayores. Los informes posteriores a la comercialización de una posible diseminación a distancia de la toxina se han notificado muy raramente en pacientes pediátricos con comorbilidades, predominantemente con parálisis cerebral. En general, la dosis utilizada en estos casos fue superior a la recomendada (ver sección 4.8).

Ha habido raros informes espontáneos de muerte a veces asociados con neumonía por aspiración en niños con parálisis cerebral grave después del tratamiento con toxina botulínica, incluso después de un uso no indicado en la etiqueta (por ejemplo, en el área del cuello). Se debe tener sumo cuidado al tratar a pacientes pediátricos que tienen debilidad neurológica significativa, disfagia o antecedentes recientes de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar. El tratamiento en pacientes con mal estado de salud subyacente debe administrarse solo si se considera que el beneficio potencial para el paciente individual supera los riesgos.

#### Nuevas reacciones adversas:

##### General

Se han reportado los efectos secundarios relacionados con la distribución de la toxina lejos del sitio de administración, tales como sequedad bucal, debilidad muscular exagerada, disfagia, aspiración/neumonía por aspiración, con desenlace fatal en algunos casos muy raros (ver sección 4.4). También se han reportado casos de hipersensibilidad después de su comercialización.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La frecuencia de las reacciones adversas reportadas en los ensayos controlados con placebo después de una sola administración se define como sigue:

Muy frecuentes > 1/10; Frecuentes > 1/100, < 1/10; Poco frecuentes > 1/1000, < 1/100; Raras > 1/10000, < 1/1000

Las siguientes reacciones adversas se observaron en pacientes tratados para una variedad de indicaciones que incluyen blefaroespasmos, espasmo hemifacial, tortícolis y espasticidad asociada con parálisis cerebral o accidente cerebrovascular/TBI e hiperhidrosis axilar:

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Rara	Amiotrofia neurálgica
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Poco frecuente	Picazón
	Rara	Sarpullido en la piel
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Astenia, fatiga, enfermedad similar a la influenza y reacciones en el lugar de la inyección (por ejemplo, dolor, moretones, prurito, edema)

Frecuencia de las reacciones adversas específicas por indicación

Adicionalmente, se reportaron las siguientes reacciones adversas específicas a las indicaciones individuales:

Espasticidad focal que afecta a las extremidades superiores

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente	Disfagia*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente	Debilidad muscular, dolor musculoesquelético, dolor en la extremidad

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



\*La frecuencia de disfagia se obtuvo a partir de datos agrupados de estudios abiertos. La disfagia no se observó en los estudios doble ciego en la indicación de miembro superior en adulto.

Deformidad dinámica del pie equino debida a espasticidad focal en pacientes pediátricos ambulatorios con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente	Mialgia, debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Incontinencia urinaria
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Enfermedad similar a la influenza, reacción en el lugar de la inyección (por ejemplo, dolor, eritema, moretones, etc.), alteración de la marcha, fatiga.
	Poco frecuente	Astenia
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento	Frecuente	Caídas

Tortícolis espasmódica

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Dolor de cabeza, mareo, paresia facial
Trastornos oculares	Frecuente	Visión borrosa, agudeza visual reducida
	Poco frecuente	Diplopía, ptosis
Trastornos respiratorios, torácicos y	Frecuente	Disfonía, disnea

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



del mediastino	Raro	Aspiración
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Disfagia, boca seca
	Poco frecuente	Nausea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy frecuente	Debilidad muscular
	Frecuente	Dolor de cuello, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en las extremidades, rigidez musculoesquelética
	Poco frecuente	Atrofia muscular, trastornos en la mandíbula

La disfagia aparentemente está relacionada con la dosis y ocurre con mayor frecuencia luego de la inyección en el músculo esternocleidomastoideo. Se requerirá dieta blanda hasta que los síntomas desaparezcan. Se espera que estos efectos secundarios desaparezcan en dos a cuatro semanas.

#### Blefaroespasmos y espasmo hemifacial

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Paresis facial
	Poco frecuente	Parálisis del nervio VII
Trastornos oculares	Muy frecuente	Ptosis
	Frecuente	Diplopía, ojos secos, lagrimeo incrementado
	Raro	Oftalmoplejía
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuente	Edema de párpados
	Raro	Entropión

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los efectos secundarios pueden ocurrir debido a inyecciones profundas o mal aplicadas de Dysport paralizando temporalmente otros grupos de músculos cercanos.

Hiperhidrosis axilar

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuente	Sudoración compensatoria

Hiperhidrosis Palmar

Puede presentarse debilidad de los músculos adyacentes y dolor en el sitio de inyección.

Líneas glabellares moderadas a severas

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Dolor de cabeza
	Frecuente	Paresis facial temporal (debido a la paresia temporal de los músculos faciales proximales a los sitios de inyección, describe predominantemente la paresia de la frente)
	Poco frecuente	Mareo
Trastornos oculares	Frecuente	Astenopía, ptosis parpebral, edema parpebral, aumento de lagrimeo, ojos secos, contracciones musculares (espasmos en los músculos alrededor de los ojos)
	Poco frecuente	Trastornos visuales, visión borrosa, diplopía

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Raros	Trastornos del movimiento de los ojos
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Poco frecuente	Prurito, rash
	Raros	Urticaria
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Muy frecuente	Reacciones en el sitio de inyección (ej. Eritema, edema, irritación, rash, prurito, parestesia, dolor, molestias, escozor y contusión)
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Hipersensibilidad

Líneas ciliares laterales moderadas a severas

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Dolor de cabeza, Paresia facial temporal (paresia temporal de los músculos faciales próximos al sitio de inyección)
Trastornos oculares	Frecuente	Edema parpebral, ptosis parpebral.
	Poco Frecuente	Ojo seco
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Reacciones en el sitio de inyección (ej. Hematoma, prurito y edema)

Reporte de sospecha de reacciones adversas

Informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite la supervisión continua del balance beneficio/riesgo del medicamento. Si presenta cualquier tipo de evento adverso con el uso de este producto, consulte a su médico

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratante y repórtelo a [farmacovigilancia@biopasgroup.com](mailto:farmacovigilancia@biopasgroup.com) o al teléfono +18003491490 o en la página web <http://www.biopasgroup.com/farmacovigilancia/>.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

**Nueva dosificación / grupo etario:**

Las unidades de Dysport son específicas para la preparación y no son intercambiables con otras preparaciones de toxina botulínica.

**Capacitación:** Dysport solamente debe ser administrado por médicos

Para instrucciones sobre la reconstitución del polvo para solución inyectable, manipulación y disposición de viales por favor refiérase a la sección 6.6.

**Espasticidad focal en adultos**

**Extremidades superiores**

**Posología**

La dosificación en sesiones de tratamiento iniciales y secuenciales se debe adaptar para cada individuo, con base en el tamaño, el número y el sitio de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente a tratamientos anteriores, y / o la historia de eventos adversos con Dysport. En los ensayos clínicos, las dosis de 500 Unidades y 1000 Unidades se dividieron entre los músculos seleccionados en una sesión de tratamiento dada como se muestra a continuación.

Generalmente, no más que 1 mL debe ser administrado en el sitio como inyección única. La dosis total no debe exceder las 1000 unidades en una sesión de tratamiento determinada.

Músculos inyectados	Dosis recomendada de Dysport (U)
Flexor carpi radialis (FCR)	100 - 200 U
Flexor carpi ulnaris (FCU)	100 - 200 U
Flexor digitorum profundus	100 - 200 U

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<b>(FDP)</b>	
<b>Flexor digitorum superficialis (FDS)</b>	<b>100 - 200 U</b>
<b>Flexor Pollicis Longus</b>	<b>100 - 200 U</b>
<b>Adductor Pollicis</b>	<b>25 - 50 U</b>
<b>Brachialis</b>	<b>200 - 400 U</b>
<b>Brachioradialis</b>	<b>100 - 200 U</b>
<b>Biceps Brachii (BB)</b>	<b>200 - 400 U</b>
<b>Pronator Teres</b>	<b>100 - 200 U</b>
<b>Triceps Brachii (cabeza larga)</b>	<b>150 - 300 U</b>
<b>Pectoralis Major</b>	<b>150 - 300 U</b>
<b>Subscapularis</b>	<b>150 - 300 U</b>
<b>Latissimus Dorsi</b>	<b>150 - 300 U</b>

Aunque la localización real de los sitios de inyección se puede determinar por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo la electromiografía, la estimulación eléctrica o el ultrasonido.

La mejoría clínica se puede esperar una semana después de la inyección y puede durar hasta 20 semanas. Las inyecciones pueden repetirse cada 12-16 semanas o según sea necesario para mantener la respuesta, pero no más frecuentemente que cada 12 semanas. El grado y el patrón de la espasticidad muscular en el momento de re-inyección pueden requerir modificación en la dosis de toxina Dysport y los músculos a inyectar.

#### **Extremidades superiores:**

Si se requiere tratamiento en las extremidades superiores durante la misma sesión de tratamiento, la dosis de Dysport a inyectar en cada extremidad debe adaptarse a la necesidad del individuo de acuerdo con la posología pertinente y sin exceder una dosis total de 1500U.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Niños:** No se han demostrado ni la seguridad ni la efectividad de Dysport en el tratamiento de la espasticidad focal que afecta las extremidades superiores en niños.

**Pacientes mayores ( $\geq 65$  años):** La experiencia clínica no ha identificado diferencias en la respuesta entre los pacientes mayores y los adultos más jóvenes. En general, los pacientes mayores se deben observar para evaluar su tolerabilidad a Dysport, debido a la mayor frecuencia de enfermedades concomitantes y de otras terapias con medicamentos.

#### **Forma de administración**

Quando se trata la espasticidad focal que afecta las extremidades superiores en adultos, Dysport se reconstituye con inyección de cloruro de sodio B.P. (0.9 % p/v), para lograr una solución que contenga 100 unidades/ml, 200 unidades/ml o 500 unidades/ml de Dysport

Dysport debe ser administrada por inyección intramuscular en los músculos como se describe anteriormente.

Deformidad dinámica del pie equino, en pacientes pediátricos ambulatorios con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

#### **Posología**

La dosis en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial deben adaptarse a la persona en función del tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente al tratamiento previo y/o historial de eventos adversos con toxinas botulínicas. Para iniciar el tratamiento, debe considerarse comenzar con una dosis más baja.

La dosis total máxima de Dysport administrada por sesión de tratamiento no debe exceder 15 unidades/kg para inyecciones unilaterales de miembros inferiores o 30 unidades/kg para inyecciones bilaterales. Además, la dosis total de Dysport por sesión de tratamiento no debe exceder de 1000 unidades o 30 unidades/kg, lo que sea menor. La dosis total administrada debe dividirse entre los músculos espásticos afectados de la(s) extremidad(s) inferior(s). Cuando sea posible, la dosis debe distribuirse en más de 1 sitio de inyección en cualquier músculo.

No debe administrarse más de 0.5 ml de Dysport en cualquier sitio de inyección.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Consulte la tabla siguiente para la dosificación recomendada:

Músculo	Rango de Dosis recomendada por musculo por pierna (U/Kg Peso corporal)	Número de sitios de inyección por musculo
Gastrocnemio	5 a 15 U/Kg	Hasta 4
Sóleo	4 a 6 U/Kg	Hasta 2
Tibial posterior	3 a 5 U/Kg	Hasta 2
Dosis total	Hasta 15 U/Kg/pierna	

Aunque la localización real de los sitios de inyección puede determinarse por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo Electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonido para dirigirse a los sitios de inyección.

Debe administrarse el tratamiento repetido con Dysport cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de las 12 semanas posteriores a la inyección anterior. La mayoría de los pacientes en los estudios clínicos se re-trataron entre las semanas 16 - 22; Sin embargo, algunos pacientes tuvieron una duración de respuesta más larga, es decir, 28 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden requerir alteraciones en la dosis de Dysport y los músculos a inyectar.

Se puede esperar una mejoría clínica dentro de las dos semanas posteriores a la inyección.

#### Forma de administración

Cuando se trata la espasticidad asociada con parálisis cerebral pediátrica, Dysport es reconstituido con cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) y es administrado mediante inyección intramuscular como se detalló anteriormente.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Tortícolis espasmódica

### Posología

Las dosis recomendadas para tortícolis se aplican a los adultos de todas las edades, siempre y cuando se trate de personas de peso normal, sin evidencia de reducción de la masa muscular del cuello. Una dosis reducida puede ser apropiada en pacientes notablemente bajos de peso o en pacientes mayores, cuya masa muscular puede estar reducida.

La dosis inicial recomendada para el tratamiento de tortícolis espasmódica es de 500 unidades por paciente, administrada como una dosis dividida en los dos o tres músculos más activos del cuello.

- En el caso de tortícolis rotativa, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio capitis, ipsilateral a la dirección de la rotación mentón/cabeza, y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo, contralateral a la rotación.
- Para laterocolis, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio capitis ipsilateral y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo ipsilateral. En los casos asociados con elevación del hombro, el músculo trapecio ipsilateral o el elevador de la escapula, pueden también requerir tratamiento de acuerdo a la hipertrofia visible del músculo o a la lectura electromiográfica (EMG). Cuando sea necesario inyectar tres músculos, distribuir las 500 unidades de la siguiente manera: 300 unidades en el esplenio capitis, 100 unidades en el esternocleidomastoideo y 100 unidades en el tercer músculo.
- Para retrocolis, distribuir las 500 unidades administrando 250 unidades en cada uno de los músculos esplenio capitis. Las inyecciones bilaterales en los esplenios pueden incrementar el riesgo de debilidad muscular en el cuello.
- Todas las otras formas de tortícolis dependen en gran medida del conocimiento del especialista y de la EMG para identificar y tratar los músculos más activos. La EMG debe emplearse para el diagnóstico de todas las formas complejas de tortícolis, para una reevaluación después de inyecciones infructuosas en casos no complejos, y para guiar inyecciones en músculos profundos o en el caso de pacientes con sobrepeso cuyos músculos del cuello son difícilmente palpables.

En administraciones posteriores, las dosis se pueden ajustar de acuerdo a la respuesta clínica y a los efectos secundarios observados. Se recomiendan intervalos de dosis de entre 250 y 1000 unidades; sin embargo, las dosis más altas pueden estar acompañadas por un incremento en los efectos secundarios, particularmente disfagia. La máxima dosis administrada no debe exceder de 1000 unidades.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**El alivio de los síntomas de tortícolis debe esperarse dentro de la primera semana después de la inyección.**

**Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o según se requiera para mantener la respuesta, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.**

**Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de tortícolis espasmódica en niños.**

#### **Forma de administración**

**En el tratamiento de tortícolis espasmódica, Dysport es reconstituido con cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 500 unidades por mL de Dysport.**

**Dysport se administra mediante inyección intramuscular como se indicó anteriormente.**

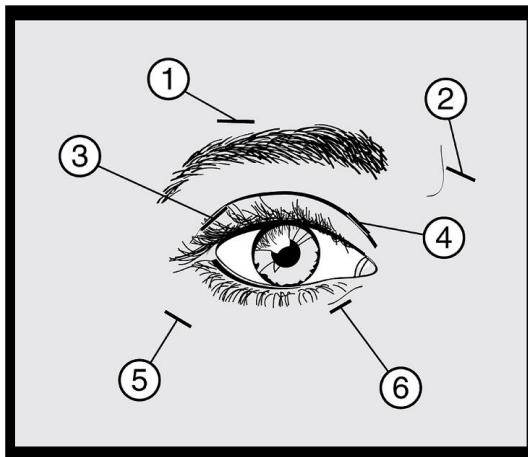
**Blefaroespasmó y espasmo hemifacial:**

#### **Posología**

**En un ensayo clínico sobre el uso de Dysport para el tratamiento del blefaroespasmó esencial benigno, una dosis de 40 unidades por ojo fue significativamente eficaz. Dosis de 80 unidades y 120 unidades por ojo resultaron en una mayor duración del efecto. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos locales, específicamente ptosis, fue relacionada con la dosis. En el tratamiento del blefaroespasmó y el espasmo hemifacial, la dosis máxima utilizada no debe exceder una dosis total de 120 unidades por ojo.**

**Se debe hacer una inyección de 10 unidades (0.05 ml) medialmente y 10 unidades (0.05 ml) lateralmente en la unión entre las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior (3 y 4) y orbicular inferior (5 y 6) de cada ojo. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, se deben evitar las inyecciones cerca del elevador del párpado superior.**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para las inyecciones en el párpado superior, la aguja debe dirigirse lejos de su centro para evitar el músculo elevador. Se adjunta un esquema para facilitar la ejecución de dichas inyecciones. El alivio de síntomas puede esperarse al cabo de dos a cuatro días con un efecto máximo al cabo de dos semanas.

Las inyecciones deben repetirse aproximadamente cada doce semanas o según se requiera para prevenir la recurrencia de los síntomas, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

En las administraciones posteriores, si la respuesta del tratamiento inicial se considera insuficiente, puede ser necesario aumentar la dosis por ojo a:

- 60 unidades: 10 unidades (0.05 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente;
- 80 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente; o
- hasta 120 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 40 unidades (0.2 mL) lateralmente,

por encima y por debajo de cada ojo en la forma descrita anteriormente. Sitios adicionales en el músculo frontal, por encima de las cejas (1 y 2) también se pueden inyectar si los espasmos interfieren con la visión.

En los casos de blefaroespasma unilateral, las inyecciones deben limitarse al ojo afectado. Los pacientes con espasmo hemifacial deben ser tratados de la misma manera que para blefaroespasma unilateral. Las dosis recomendadas son aplicables a adultos de todas las edades, incluyendo ancianos.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de blefaroespasma y espasmo hemifacial en niños.**

#### **Forma de administración**

**Durante el tratamiento de blefaroespasma y espasmo hemifacial, reconstituir el vial de Dysport con cloruro de sodio inyectable BP (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport.**

**Dysport se administra mediante una inyección subcutánea medial y lateralmente en la unión de las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior e inferior de cada ojo, como se describió anteriormente.**

#### **Hiperhidrosis Axilar**

##### **Posología**

**La dosis inicial recomendada es de 100 unidades por axila. Si no se alcanza el efecto deseado, es posible administrar hasta 200 unidades por axila para inyecciones subsiguientes. La dosis máxima administrada no debe exceder las 200 unidades por axila.**

**Debe determinarse previamente el área a inyectar utilizando la prueba de Yodo-almidón. Ambas axilas deben ser lavadas y desinfectadas. A continuación se administran inyecciones intradérmicas en diez sitios, cada sitio recibe 10 unidades, es decir, para administrar 100 unidades por axila. El efecto máximo debe verse en la segunda semana después de la inyección. En muchos casos, la dosis recomendada proporcionará una supresión adecuada de la secreción de sudor durante aproximadamente 48 semanas. El punto de tiempo para aplicaciones adicionales debe determinarse de manera individual según la necesidad clínica. Las inyecciones no deben repetirse con más frecuencia que cada 12 semanas. Existe alguna evidencia de un efecto acumulativo de dosis repetidas por lo que el tiempo de cada tratamiento para un paciente dado debe evaluarse individualmente.**

**Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de hiperhidrosis axilar en niños.**

#### **Forma de administración**

**Cuando se trata hiperhidrosis axilar, Dysport se reconstituye con solución de cloruro de sodio B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución que contiene 200 unidades por mL de Dysport. Dysport se administra mediante una inyección intradérmica como se describió anteriormente.**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Hiperhidrosis Palmar

### Posología

**Adultos y ancianos:** Para hiperhidrosis palmar, la dosis total utilizada es de 120 unidades por palma, distribuida en 6 a 25 puntos de inyección subcutánea distintos, 10 unidades por punto.

### Forma de administración

Durante el tratamiento de hiperhidrosis palmar, el producto debe administrarse por medio de una inyección subdérmica, usualmente con una aguja de calibre 26, en las áreas hiperhidróticas previamente determinadas. Algunos estudios no utilizan anestésicos, otros utilizan la congelación local de la palma o bloqueos de los nervios medial y ulnar para minimizar el dolor.

## Líneas glaberales moderadas a severas y/o líneas cantales laterales

### Posología

El intervalo de tratamiento depende de la respuesta individual de cada paciente después de la evaluación.

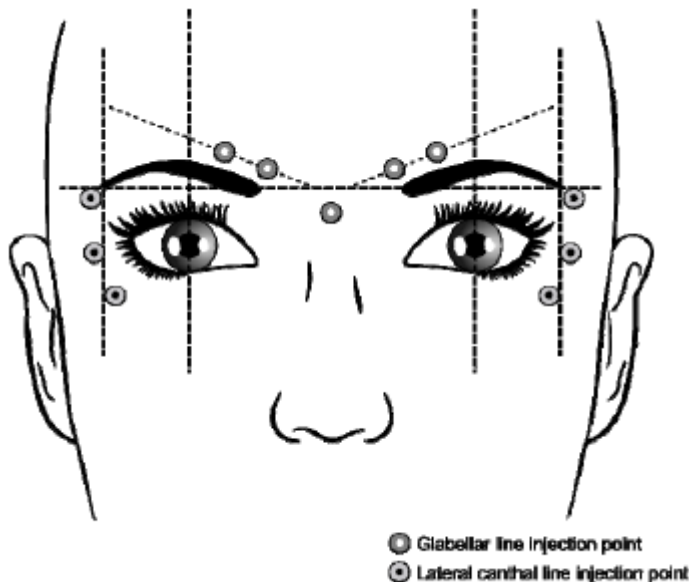
El intervalo de tratamiento con Dysport no debe ser más frecuente que cada tres meses.

Eliminar cualquier maquillaje y desinfectar la piel con un antiséptico local.

Las inyecciones intramusculares deben realizarse usando una aguja estéril de calibre 29 - 30.

Los puntos de inyección recomendados para líneas glaberales y líneas cantales laterales son descritos abajo:

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Líneas Glabellares:

La dosis recomendada es de 50 unidades (0.25 ml de solución reconstituida) de Dysport para dividirse en 5 puntos de inyección, 10 unidades (0.05 ml de solución reconstituida) se administran por vía intramuscular, perpendicular a la piel, en cada uno de los 5 sitios: 2 inyecciones en cada músculo corrugador y una en el músculo proceral cerca del ángulo nasofrontal como se muestra arriba.

Los puntos de referencia anatómicos pueden ser identificados más fácilmente si son observados y palpados con el ceño al máximo fruncimiento. Antes de la inyección, coloque el pulgar o el dedo índice firmemente debajo del borde orbital para evitar la extravasación debajo del borde orbital.

La aguja debe estar apuntada hacia arriba y medialmente durante la inyección. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, evitar las inyecciones cerca del músculo levator palpebrae superioris, en particular en pacientes con complejos más grandes del depresor de la frente (depresor supercillii). Las inyecciones en el músculo ondulator deben hacerse en la parte central de ese músculo, al menos 1 cm por encima del borde orbital.

En estudios clínicos se demostró un efecto óptimo, en líneas glabellares, hasta 4 meses después de la inyección. Algunos pacientes seguían respondiendo a los 5 meses.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Líneas cantales laterales:

La dosis recomendada por lado es de 30 unidades (60 unidades para ambos lados, 0.30 ml de solución reconstituida) de Dysport, que se dividirá en 3 sitios de inyección; se deben administrar 10 unidades (0.05 ml de solución reconstituida) por vía intramuscular en cada punto de inyección.

La inyección debe ser lateral (20 - 30° de ángulo) a la piel y muy superficial. Todos los puntos de inyección deben estar en la parte externa del músculo orbicular del ojo y lo suficientemente lejos del borde orbital (aproximadamente 1 - 2 cm) como se muestra arriba.

Los puntos de referencia anatómicos pueden identificarse más fácilmente si se observan y se palpan en la máxima sonrisa. Se debe tener cuidado para evitar inyectar los músculos zigomáticos mayor / menor para evitar la caída lateral de la boca y la sonrisa asimétrica.

### Información General

En caso de que el tratamiento falle o el efecto disminuya tras inyecciones repetidas, métodos alternativos de tratamiento deben ser empleados. En caso de que el tratamiento falle después de la primera sesión de tratamiento, las siguientes estrategias pueden ser consideradas:

- Análisis de las causas de la falla, por ejemplo músculo inyectado incorrecto, técnica de inyección inapropiada, y formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina.
- Reevaluación de la relevancia del tratamiento con Dysport.

Se ha evaluado la eficacia y seguridad de las inyecciones repetidas de Dysport en líneas glabellares hasta 24 meses y hasta 8 ciclos repetidos de tratamiento y para líneas cantales laterales hasta 12 meses y hasta 5 ciclos de tratamiento repetidos.

**Niños:** La seguridad y eficacia de Dysport en el tratamiento de líneas glabellares moderadas a severas y líneas cantales laterales, en individuos menores de 18 años, no ha sido demostrada.

### Forma de administración

Para líneas glabellares moderadas a severas o líneas cantales laterales, Dysport se reconstituye con solución de cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante inyección intramuscular como se indicó anteriormente.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Nuevas precauciones y advertencias:**

Se han reportado efectos adversos como resultado de la distribución de la toxina en sitios alejados del sitio de administración, los cuales, en algunos casos están asociados con disfagia, neumonía y/o debilidad importante resultante, muy rara vez, con la muerte. Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden presentar debilidad muscular excesiva. El riesgo de ocurrencia de dichas reacciones adversas se puede reducir utilizando la dosis mínima efectiva posible y no excediendo la dosis máxima recomendada.

Dysport solamente debe ser usado con precaución y bajo estricta supervisión médica cercana en pacientes con evidencia clínica o sub-clínica de una marcada transmisión neuromuscular deficiente (por ejemplo, miastenia gravis). Estos pacientes pueden presentar un aumento en la sensibilidad a agentes como Dysport, lo cual puede provocar una debilidad muscular excesiva con las dosis terapéuticas. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes están en mayor riesgo de este efecto secundario.

Se han notificado casos muy raros de muerte, ocasionalmente en el contexto de disfagia, neumopatía (incluyendo pero no limitado a disnea, insuficiencia respiratoria, paro respiratorio) y/o en pacientes con astenia significativa después del tratamiento con toxina botulínica A o B. Los pacientes con trastornos resultantes de una transmisión neuromuscular defectuosa, dificultad para tragar o para respirar, están en más riesgo de experimentar estos efectos. En estos pacientes, el tratamiento debe ser administrado bajo el control de un especialista y sólo si el beneficio del tratamiento supera el riesgo.

Dysport debe administrarse con precaución a pacientes con problemas pre-existentes para deglutir o respirar, puesto que pueden empeorar después de la distribución del efecto de la toxina en los músculos relevantes. Se ha presentado aspiración en raras ocasiones y representa un riesgo durante el tratamiento de pacientes con afección respiratoria crónica.

No se debe exceder la posología y frecuencia recomendada para la administración de Dysport.

Los pacientes y sus cuidadores deben ser advertidos sobre la necesidad de tratamiento médico inmediato en caso de dificultades para deglutir, hablar o respirar.

Dysport no debe utilizarse para tratar la espasticidad en pacientes que han desarrollado una contractura fija.

Al igual que con cualquier inyección intramuscular, Dysport sólo debe utilizarse cuando sea estrictamente necesario en pacientes con tiempos de sangrado prolongado, infección o inflamación en el sitio de la inyección.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Dysport sólo debe usarse para tratar un único paciente, durante una única sesión. Las precauciones específicas deben ser tenidas en cuenta durante la preparación y administración del producto y para la inactivación y eliminación de cualquier resto de solución reconstituida.**

**Se ha observado raramente la formación de anticuerpos a la toxina botulínica en pacientes que reciben Dysport. Clínicamente, los anticuerpos neutralizantes han sido detectados mediante deterioro sustancial en la respuesta a la terapia y/o la necesidad de uso constante de dosis mayores.**

**Cuando se tratan líneas glabellares, es esencial estudiar la anatomía facial del paciente antes de la administración. La asimetría facial, ptosis, dermatocalcia excesiva, cicatrices y cualquier alteración a esta anatomía, como resultado de intervenciones quirúrgicas previas, deben ser tenidas en consideración. Se debe tener precaución cuando el músculo objetivo muestra excesiva debilidad o atrofia.**

**Se debe tener especial consideración antes de la inyección de pacientes quienes hayan experimentado una reacción alérgica previa a productos que contienen toxina botulínica tipo A. El mayor riesgo de una reacción alérgica debe considerarse en relación al beneficio del tratamiento.**

#### **Uso pediátrico**

**Para el tratamiento de la espasticidad asociada con parálisis cerebral en niños, Dysport solo debe usarse en niños de 2 años de edad o mayores. Los informes posteriores a la comercialización de una posible diseminación a distancia de la toxina se han notificado muy raramente en pacientes pediátricos con comorbilidades, predominantemente con parálisis cerebral. En general, la dosis utilizada en estos casos fue superior a la recomendada.**

**Ha habido raros informes espontáneos de muerte a veces asociados con neumonía por aspiración en niños con parálisis cerebral grave después del tratamiento con toxina botulínica, incluso después de un uso no indicado en la etiqueta (por ejemplo, en el área del cuello). Se debe tener sumo cuidado al tratar a pacientes pediátricos que tienen debilidad neurológica significativa, disfagia o antecedentes recientes de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar. El tratamiento en pacientes con mal estado de salud subyacente debe administrarse solo si se considera que el beneficio potencial para el paciente individual supera los riesgos.**

#### **Nuevas reacciones adversas:**

##### **General**

**Se han reportado los efectos secundarios relacionados con la distribución de la toxina lejos del sitio de administración, tales como sequedad bucal, debilidad muscular**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



exagerada, disfagia, aspiración/neumonía por aspiración, con desenlace fatal en algunos casos muy raros. También se han reportado casos de hipersensibilidad después de su comercialización.

La frecuencia de las reacciones adversas reportadas en los ensayos controlados con placebo después de una sola administración se define como sigue:

Muy frecuentes > 1/10; Frecuentes > 1/100, < 1/10; Poco frecuentes > 1/1000, <1/100; Raras > 1/10000, <1/1000

Las siguientes reacciones adversas se observaron en pacientes tratados para una variedad de indicaciones que incluyen blefaroespasmos, espasmo hemifacial, tortícolis y espasticidad asociada con parálisis cerebral o accidente cerebrovascular/TBI e hiperhidrosis axilar:

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Rara	Amiotrofia neurálgica
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Poco frecuente	Picazón
	Rara	Sarpullido en la piel
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Astenia, fatiga, enfermedad similar a la influenza y reacciones en el lugar de la inyección (por ejemplo, dolor, moretones, prurito, edema)

#### Frecuencia de las reacciones adversas específicas por indicación

Adicionalmente, se reportaron las siguientes reacciones adversas específicas a las indicaciones individuales:

#### Espasticidad focal que afecta a las extremidades superiores

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente	Disfagia*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente	Debilidad muscular, dolor musculoesquelético, dolor en la extremidad

\*La frecuencia de disfagia se obtuvo a partir de datos agrupados de estudios abiertos. La disfagia no se observó en los estudios doble ciego en la indicación de miembro superior en adulto.

Deformidad dinámica del pie equino debida a espasticidad focal en pacientes pediátricos ambulatorios con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente	Mialgia, debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Incontinencia urinaria
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Enfermedad similar a la influenza, reacción en el lugar de la inyección (por ejemplo, dolor, eritema, moretones, etc.), alteración de la marcha, fatiga.
	Poco frecuente	Astenia
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento	Frecuente	Caídas

### Tortícolis espasmódica

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Dolor de cabeza, mareo,

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		<b>paresia facial</b>
<b>Trastornos oculares</b>	<b>Frecuente</b>	<b>Visión borrosa, agudeza visual reducida</b>
	<b>Poco frecuente</b>	<b>Diplopía, ptosis</b>
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>	<b>Frecuente</b>	<b>Disfonía, disnea</b>
	<b>Raro</b>	<b>Aspiración</b>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	<b>Muy frecuente</b>	<b>Disfagia, boca seca</b>
	<b>Poco frecuente</b>	<b>Nausea</b>
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>	<b>Muy frecuente</b>	<b>Debilidad muscular</b>
	<b>Frecuente</b>	<b>Dolor de cuello, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en las extremidades, rigidez musculoesquelética</b>
	<b>Poco frecuente</b>	<b>Atrofia muscular, trastornos en la mandíbula</b>

La disfagia aparentemente está relacionada con la dosis y ocurre con mayor frecuencia luego de la inyección en el músculo esternocleidomastoideo. Se requerirá dieta blanda hasta que los síntomas desaparezcan. Se espera que estos efectos secundarios desaparezcan en dos a cuatro semanas.

#### **Blefaroespasmos y espasmo hemifacial**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa al medicamento</b>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	<b>Frecuente</b>	<b>Paresis facial</b>
	<b>Poco frecuente</b>	<b>Parálisis del nervio VII</b>
<b>Trastornos oculares</b>	<b>Muy frecuente</b>	<b>Ptosis</b>

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Frecuente	Diplopía, ojos secos, lagrimeo incrementado
	Raro	Oftalmoplejía
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuente	Edema de párpados
	Raro	Entropión

Los efectos secundarios pueden ocurrir debido a inyecciones profundas o mal aplicadas de Dysport paralizando temporalmente otros grupos de músculos cercanos.

#### Hiperhidrosis axilar

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuente	Sudoración compensatoria

#### Hiperhidrosis Palmar

Puede presentarse debilidad de los músculos adyacentes y dolor en el sitio de inyección.

#### Líneas glaberales moderadas a severas

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Dolor de cabeza
	Frecuente	Paresis facial temporal (debido a la paresia temporal de los músculos faciales proximales a los sitios de inyección, describe predominantemente la

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		paresia de la frente)
	Poco frecuente	Mareo
Trastornos oculares	Frecuente	Astenopía, ptosis parpebral, edema parpebral, aumento de lagrimeo, ojos secos, contracciones musculares (espasmos en los músculos alrededor de los ojos)
	Poco frecuente	Trastornos visuales, visión borrosa, diplopía
	Raros	Trastornos del movimiento de los ojos
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Poco frecuente	Prurito, rash
	Raros	Urticaria
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Muy frecuente	Reacciones en el sitio de inyección (ej. Eritema, edema, irritación, rash, prurito, parestesia, dolor, molestias, escozor y contusión)
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Hipersensibilidad

#### Líneas cantales laterales moderadas a severas

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Dolor de cabeza, Paresia facial temporal (paresia temporal de los músculos faciales próximos al sitio de inyección)

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos oculares	Frecuente	Edema parpebral, ptosis parpebral.
	Poco Frecuente	Ojo seco
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Reacciones en el sitio de inyección (ej. Hematoma, prurito y edema)

### Reporte de sospecha de reacciones adversas

Informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite la supervisión continua del balance beneficio/riesgo del medicamento. Si presenta cualquier tipo de evento adverso con el uso de este producto, consulte a su médico tratante y repórtelo a [farmacovigilancia@biopasgroup.com](mailto:farmacovigilancia@biopasgroup.com) o al teléfono +18003491490 o en la página web <http://www.biopasgroup.com/farmacovigilancia/>.

Así mismo, el interesado debe retirar del inserto y la ipp “Ipsen puede facilitar entrenamiento en la administración de inyecciones de Dysport.” y ajustarse al presente concepto.

## 3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

### 3.6.1 NIMENRIX®

Expediente : 20051113  
 Radicado : 20191071260 / 20191112101  
 Fecha : 13/06/2019  
 Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada dosis (0,5 mL) contiene:

- 5 µg de Polisacárido de Neisseria meningitidis del serogrupo A\*
  - 5 µg de Polisacárido de Neisseria meningitidis del serogrupo C\*
  - 5 µg de Polisacárido de Neisseria meningitidis del serogrupo W-135\*
  - 5 µg de Polisacárido de Neisseria meningitidis del serogrupo Y\*
- \*conjugado con toxoide tetánico como proteína portadora 44 µg

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

**Indicaciones:**

Inmunización activa para individuos desde las 6 semanas de edad contra las enfermedades meningocócicas invasivas causadas por los serogrupos A, C, W-135 e Y de Neisseria meningitidis.

**Contraindicaciones:**

No se debe administrar Nimenrix a sujetos con hipersensibilidad conocida a los principios activos o a cualquiera de los excipientes contenidos en la vacuna.

**Precauciones y advertencias:**

Bajo ninguna circunstancia se debe administrar Nimenrix por vía intravascular, intradérmica o subcutánea.

Se considera una buena práctica clínica realizar, antes de la vacunación, una revisión de los antecedentes médicos (especialmente con respecto a las vacunas anteriores y la posible aparición de reacciones adversas) y un examen clínico.

Como con todas las vacunas inyectables, el tratamiento médico y la supervisión adecuada siempre deben estar disponibles en caso de que ocurra un evento anafiláctico poco común tras la administración de la vacuna.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Enfermedad Intercurrente.

Al igual que con otras vacunas, la vacunación con Nimenrix se debe posponer en sujetos que sufran de enfermedad febril severa aguda. La presencia de una infección leve, tal como un resfriado, no debería provocar el aplazamiento de la vacunación.

#### Síncope.

Se puede producir síncope (desmayo) después de cualquier vacunación, o incluso antes, como respuesta psicogénica a la inyección de la aguja. Es importante que los procedimientos estén establecidos para evitar lesiones producidas por los desmayos.

#### Trombocitopenia y Trastornos de la Coagulación.

Al igual que con otras vacunas administradas por vía intramuscular, Nimenrix se debe administrar con precaución en los individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de coagulación, ya que se puede producir sangrado después de la administración intramuscular en estos sujetos.

#### Inmunodeficiencia.

Es posible que no se produzca una respuesta inmune adecuada en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor o en pacientes con inmunodeficiencia.

Personas con ciertas deficiencias del complemento y personas que estén recibiendo tratamiento que inhiba la activación de la vía terminal del complemento (por ejemplo, eculizumab) se encuentran en un riesgo más alto de enfermedad invasiva causada por el polisacárido Meningocócico serogrupos A, C, W-135 e Y, incluso si ellos desarrollan anticuerpos después de la vacunación con Nimenrix.

#### Poblaciones especiales.

Se dispone de información de seguridad e inmunogenicidad de un número limitado de pacientes con mayor susceptibilidad de padecer una infección meningocócica debido a afecciones tales como asplenia funcional o anatómica (como enfermedad de células falciformes).

#### Protección contra la Enfermedad Meningocócica.

Nimenrix solamente conferirá protección contra los serogrupos A, C, W-135 e Y de Neisseria meningitidis. La vacuna no protegerá contra otros grupos de Neisseria meningitidis.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se produzca una respuesta inmune protectora en todas las vacunas.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Respuesta Inmune en Niños Pequeños de 12 a 14 Meses.

Un mes posterior a la vacunación, los niños pequeños de 12 a 14 meses tuvieron respuestas de rSBA a los grupos A, C, W-135 e Y similares después de una dosis de Nimenrix o después de dos dosis de Nimenrix administradas con intervalos de dos meses. Un año después de la vacunación, las respuestas rSBA para los grupos A, C, W-135 e Y fueron similares tanto en el grupo de una como en el de dos dosis.

Medido con un ensayo bactericida en suero utilizando complemento humano (hSBA), 1 mes después de la vacunación, las respuestas a los grupos W-135 e Y fueron menores después de una dosis única que después de 2 dosis administradas con dos meses de diferencia, mientras que las respuestas a los grupos A y C fueron similares en los dos grupos. La relevancia clínica de estos hallazgos es desconocida. Si se espera que un niño pequeño tenga un riesgo inmediato de enfermedad meningocócica invasiva debido a la exposición a los grupos W-135 e Y, se puede considerar la administración de una segunda dosis después de un intervalo de 2 meses. En el año posterior a la vacunación, las respuestas de hSBA para los grupos A, C, W-135 e Y fueron similares en los grupos de una y dos dosis.

### Persistencia de Valores de Anticuerpos Bactericidas en Suero.

Se ha evaluado la persistencia de los anticuerpos hasta por 5 años después de la vacunación. Lo estudios de persistencia con Nimenrix han demostrado una disminución de los valores de anticuerpos bactericidas en suero contra MenA cuando se utiliza complemento humano en el ensayo (hSBA). Se desconoce la relevancia clínica de la disminución de los valores de anticuerpos de hSBA-MenA. Actualmente, existe información limitada disponible sobre la seguridad de una dosis de refuerzo. Sin embargo, se puede considerar la administración de una dosis de refuerzo si se anticipa que un individuo pueda estar en un riesgo particular de exponerse a MenA y que haya recibido una dosis de Nimenrix hace aproximadamente más de un año.

Similar al comparador de MenC monovalente, se ha observado una disminución en los valores de anticuerpos con el paso del tiempo. Se desconoce la relevancia clínica de la disminución de los valores de anticuerpos. Se puede considerar una dosis de refuerzo en individuos vacunados cuando niños que permanezcan en un alto riesgo de exposición a la enfermedad meningocócica producida por los grupos A, C, W-135 e Y.

Si bien Nimenrix contiene toxoide tetánico, esta vacuna no sustituye la inmunización contra el tétanos.

Reacciones adversas:

Datos de Ensayos Clínicos.

El perfil de seguridad presentado en la tabla se basa en dos conjuntos de datos:

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Un análisis combinado en más de 9000 sujetos a partir de 1 año de edad, que han recibido una vacuna con 1 dosis de Nimenrix en estudios clínicos.
- Datos de aproximadamente 1000 lactantes (de 6 semanas a 12 meses de edad) que se han primovacunado y recibido una vacuna de refuerzo con Nimenrix.

En el grupo etario de 12 a 14 meses de edad que recibió 2 dosis de Nimenrix, con un intervalo de 2 meses, la primera y la segunda dosis se asociaron a una reactogenicidad local y sistémica similar.

Reacciones Adversas Localizadas y generales.

En todos los grupos etarios, se informaron reacciones adversas localizadas de dolor, enrojecimiento e inflamación en el lugar de la inyección con una frecuencia muy común después de la vacunación.

En los grupos de lactantes y niños pequeños, se informaron reacciones adversas generalizadas de somnolencia, fiebre, irritabilidad/molestias y pérdida del apetito con una frecuencia muy común después de la vacunación.

En un estudio separado para lactantes, 554 lactantes fueron preparados con 1 o 3 dosis de Nimenrix y 508 recibieron dosis de refuerzo en el segundo año de vida. Las reacciones adversas locales y generales en este estudio fueron similares en frecuencia al estudio más grande para lactantes.

En el grupo etario de 12-14 meses que recibió 2 dosis de Nimenrix suministradas con 2 meses de diferencia, la primera y la segunda dosis fueron asociadas con una reactogenicidad local y sistémica similar.

En un estudio clínico adicional de sujetos de la misma edad que se encontraban tanto saludables como en un riesgo alto de enfermedad meningocócica debido a asplenia funcional o anatómica (como aquellos con enfermedad de células falciformes), el perfil de seguridad de Nimenrix en niños y adolescentes en riesgo fue generalmente similar al observado en la población no asplénica.

El grupo etario de 2 a 5 años informó reacciones adversas generalizadas con una frecuencia que iba de común (irritabilidad, pérdida del apetito y fiebre) a muy común (somnolencia).

En los grupos etarios de 6 a 10, 11 a 17 y  $\geq 18$  años de edad, se informaron reacciones adversas generalizadas con una frecuencia que iba de común (síntomas gastrointestinales y fiebre) a muy común (dolor de cabeza y fatiga).

En un estudio clínico de sujetos de 11 a 25 años a los que se les administro conjuntamente con Nimenrix y Tdap o que se les administro las vacunas por separado, las reacciones locales

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(dolor en el lugar de la inyección, enrojecimiento e hinchazón) y reacciones generales (fatiga y cefalea) ocurrieron con una frecuencia similar en ambos grupos y en los sujetos del análisis agrupado (muy frecuente). Las reacciones generales gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal) ocurrieron con mayor frecuencia (muy común) y la fiebre se produjo con menor frecuencia (común) en comparación con los sujetos en el análisis agrupado, pero ocurrieron con una frecuencia similar en sujetos a los que se les co-administraron las vacunas y sujetos que recibieron las vacunas por separado en el estudio.

En un estudio clínico con sujetos femeninos de 9 a 25 años de edad, las reacciones locales (dolor, enrojecimiento e hinchazón en el lugar de la inyección de Nimenrix) y las reacciones generales (dolor de cabeza, fiebre y fatiga) ocurrieron con una frecuencia similar en sujetos a los que se les co-administró Nimenrix, Tdap y HPV2 y en sujetos que recibieron Nimenrix solo, como lo hicieron en sujetos en el análisis agrupado (muy común). Las reacciones generales gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal) y mialgias ocurrieron con una frecuencia similar en los 2 grupos, pero con mayor frecuencia que en el análisis agrupado (muy común), al igual que la reacción general de erupción (común).

Las reacciones adversas informadas se enumeran de acuerdo con la siguiente frecuencia:

Muy común  $\geq 1/10$ .

Común  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ .

Poco común  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ .

Rara  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ .

Muy rara  $< 1/10.000$ .

Desconocida (no se pueden calcular a partir de los datos disponibles).

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición.

Muy común: pérdida del apetito.

Trastornos Psiquiátricos.

Muy común: irritabilidad.

Poco común: insomnio, llanto.

Trastornos del Sistema Nervioso.

Muy común: somnolencia, dolor de cabeza.

Poco común: hipoestesia, mareos.

Trastornos Gastrointestinales.

Común: síntomas gastrointestinales (incluidos diarrea, vómitos y náuseas\*).

Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo.

Poco común: prurito, erupción\*\*.

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo.

Poco común: mialgia, dolor en las extremidades.

Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de la Administración.

Muy común: fiebre, inflamación, dolor y enrojecimiento en el lugar de la inyección, fatiga.

Común: hematoma en el lugar de la inyección\*.

Poco común: malestar general, reacción en el lugar de la inyección (incluidos induración, prurito, calor, anestesia).

Datos Posteriores a la Comercialización.

Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de la Administración.

Desconocida: inflamación extensa de la extremidad en el lugar de la inyección, asociada frecuentemente a un eritema, que algunas veces involucra la articulación adyacente o la inflamación de toda la extremidad en la que se administró la vacuna

\*Náuseas y hematomas en el lugar de la inyección se producen con una frecuencia Poco común en lactantes.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



\*\*Erupción se produce con una frecuencia Común en lactantes.

No se informaron las reacciones adversas de dolor de cabeza, hipoestesia, mareos, prurito, mialgia, dolor en las extremidades y fatiga en el estudio clínico en lactantes.

**Interacciones:**

En lactantes, Nimenrix se puede administrar de forma concomitante con vacunas combinadas contra la difteria, el tétanos, la tos ferina acelular, la hepatitis B, antipoliomielíticas inactivadas y *Haemophilus influenzae* de tipo b, así como la vacuna antineumocócica conjugada 10-valente.

Desde 1 año de edad en adelante, Nimenrix se puede administrar de forma concomitante con cualquiera de las siguientes vacunas: vacunas contra la hepatitis A (HAV) y hepatitis B (HBV); vacuna contra sarampión, paperas y rubéola (MMR); vacuna contra sarampión, paperas, rubéola y varicela (MMRV); vacuna antineumocócica conjugada 10-valente o vacuna antigripal estacional no adyuvada.

Además, Nimenrix se puede administrar de forma concomitante con vacunas combinadas contra la difteria, el tétanos y la tos ferina acelular, incluida la combinación de vacunas DTaP con hepatitis B, antipoliomielíticas inactivadas o *Haemophilus influenzae* de tipo b, tales como la vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib y la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente en el segundo año de vida.

En pacientes con edades entre 9 y 25 años Nimenrix puede ser administrado concomitantemente con vacuna bivalente del virus del papiloma humano [Tipo 16 y 18], (HPV2) recombinante.

Se evaluó la seguridad y la inmunogenicidad de Nimenrix cuando se administró de forma secuencial o se administró de forma simultánea con una vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib en el segundo año de vida. La administración de Nimenrix un mes después de la vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib tuvo como resultado Valores de la Media Geométrica (GMT) de MenA, MenC y MenW-135 más bajos, según se midió con el ensayo bactericida en suero con complemento de conejo (rSBA). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación, ya que al menos un 99,4% de los sujetos (N=178) presentó valores de rSBA  $\geq 8$  por cada grupo (A, C, W-135 e Y). Cuando sea posible, se debe administrar de forma simultánea Nimenrix y una vacuna que contenga toxoide tetánico (TT), tal como la vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib, o se debe administrar Nimenrix al menos un mes antes de la vacuna que contenga TT.

Un mes después de la administración de forma simultánea con una vacuna antineumocócica conjugada 10-valente en niños pequeños de 12 a 23 meses, se observaron Concentraciones más bajas de la Media Geométrica (GMC) de anticuerpos y GMT de anticuerpos del ensayo opsonofagocítico (OPA) en un serotipo neumocócico (18C conjugado con toxoide tetánico

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



como proteína portadora). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. La administración de forma simultánea no tuvo efecto sobre los otros nueve serotipos neumocócicos.

Un mes después de la coadministración con toxoide tetánico combinado, toxoide reducido de difteria y vacuna contra tos ferina acelular, adsorbida (Tdap), en sujetos con edades de 9 a 25 años, se observaron GMC's menores para cada antígeno de tos ferina (toxoide tos ferina [PT], hemaglutinina filamentosa [FHA] y peractina [PRN]). Más del 98% de los sujetos tenían concentraciones de anti-PT, FHA o PRN por encima de los umbrales de corte de los ensayos. La relevancia clínica de estas observaciones es desconocida. No hubo un impacto de la coadministración en las respuestas inmunes a Nimenrix o los antígenos del tétano o difteria incluidos en Tdap.

Si Nimenrix se va a administrar al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, las vacunas siempre se deben administrar en diferentes lugares de inyección.

Al igual que con otras vacunas, es posible que no se produzca una respuesta adecuada en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:  
Posología y administración.

Posología.

Lactantes a partir de 6 semanas a menos de 6 meses de edad.

La serie de inmunización recomendada consiste en 3 dosis (0.5 ml cada una). La serie primaria para lactantes consiste en 2 dosis, con la primera dosis administrada a partir de las 6 semanas de edad y con un intervalo de 2 meses entre las dosis. Se recomienda una tercera dosis (refuerzo) a los 12 meses de edad.

Lactantes no vacunados desde 6 meses a 12 meses de edad.

La serie de inmunización recomendada consiste en 2 dosis (0,5 ml cada una) con la primera dosis administrada a partir de los 6 meses de edad y la segunda dosis (refuerzo) recomendada a los 12 meses de edad con un intervalo mínimo de al menos 2 meses entre las dosis.

Individuos desde los 12 Meses de Edad.

Se debe administrar una dosis única de 0,5 ml.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nimenrix puede administrarse como dosis de refuerzo a individuos que han recibido vacunación primaria con Nimenrix u otras vacunas antimeningocócicas de polisacáridos conjugadas o simples.

Nimenrix debe ser usado de acuerdo con las recomendaciones oficiales disponibles.

Poblaciones especiales

Individuos que posean condiciones subyacentes que los predispongan a infección meningocócica debido a asplenia anatómica o funcional (como enfermedad de células falciformes) pueden recibir al menos una dosis de Nimenrix.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

La Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de los laboratorios de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías, Productos Biológicos y Físicoquímicos los cuales serán especificados en el acto administrativo

Adicionalmente, revisada la versión 8,1 de PGR de Nimenrix, por tratarse de una renovación, se solicita allegar el programa de farmacovigilancia del titular del registro sanitario, donde se encuentre descrita la metodología necesaria para la captura y evaluación los eventos adversos notificados, teniendo en cuenta que como plan de farmacovigilancia descrito en el PGR, proponen actividades de farmacovigilancia de rutina.

### 3.6.2 FOSTIMON®

Expediente : 19990266  
Radicado : 20181183805 / 20191027662 / 20191087426  
Fecha : 10/05/2019

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : Centro De Biomedicina Reproductiva Del Valle S.A.

Composición:

Cada vial contiene 75 UI de Urofollitropina (Hormona Foliculo Estimulante-FSH)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

Alternativa en la inducción de la ovulación en pacientes con infertilidad secundaria a ovarios poliquísticos o déficit en la producción de FSH, previo estudio de la paciente que lleve una precisión diagnosticada.

Contraindicaciones:

Pacientes con endocrinopatías de origen tiroideo, suprarrenal, tumores hipofisarios, ováricos, hemorragias uterinas de origen indeterminado, uso de especialista.

Precauciones y advertencias:

Las autoinyecciones de Fostimon deben realizarse solo por pacientes motivados, entrenados y bien informados. Antes de las autoinyecciones, se le debe mostrar al paciente cómo realizar una inyección subcutánea, mostrándole dónde se puede administrar la inyección y cómo preparar la solución para inyectar.

No se han informado casos de hipersensibilidad durante ensayos clínicos con Fostimon. Sin embargo, en pacientes que se sabe que tienen hipersensibilidad a otras gonadotropinas, es posible que se produzca una reacción anafiláctica. En estos pacientes, la primera inyección de Fostimon se administrará bajo supervisión médica directa y las instalaciones de reanimación cardiopulmonar deberían estar disponibles en los alrededores.

Antes de comenzar el tratamiento, se debe evaluar la infertilidad de la pareja según corresponda y se deben evaluar contraindicaciones putativas para el embarazo. En particular, los pacientes deben ser evaluados para detectar hipotiroidismo, deficiencia adrenocortical, hiperprolactinemia y tumores pituitarios o hipotalámicos, para los cuales se proporcionan tratamientos específicos apropiados.

Los pacientes sometidos a estimulación del crecimiento folicular pueden desarrollar hiperestimulación debido a una respuesta estrogénica excesiva y al desarrollo folicular múltiple. En los procedimientos de ART, la aspiración de todos los folículos antes de la ovulación puede reducir la aparición de la hiperestimulación.

El síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) puede convertirse en un efecto indeseable grave caracterizado por quistes ováricos grandes propensos a la ruptura. Una respuesta

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ovárica excesiva al tratamiento rara vez causa una hiperestimulación significativa a menos que se administre hCG para desencadenar la ovulación. Por lo tanto, es prudente no administrar hCG y aconsejar al paciente que se abstenga del coito o que use métodos de barrera durante al menos 4 días.

Se recomienda controlar cuidadosamente la respuesta ovárica mediante ultrasonografía antes y durante el ciclo de estimulación, especialmente en pacientes con PCOD.

En pacientes sometidos a procedimientos de TAR el riesgo de embarazos múltiples se relaciona principalmente con el número de embriones reemplazados. En pacientes sometidos a un tratamiento para la inducción de la ovulación, la incidencia de embarazos múltiples y nacimientos aumenta en comparación con la concepción natural.

Para minimizar el riesgo de SHO o de embarazos múltiples, se recomiendan las ecografías y las medidas de estradiol. En pacientes anovulatorios, el riesgo de SHO y embarazo múltiple aumenta con un estradiol sérico  $> 900$  pg / ml (3300 pmol / L) y más de 3 folículos de 14 mm o más de diámetro. En ART existe un mayor riesgo de OHSS con un estradiol sérico  $> 3000$  pg / ml / 11000 pmol / L) y 20 o más folículos de 12 mm o más de diámetro. Cuando el nivel de estradiol es  $> 5500$  pg / ml (20200 pmol / L) y cuando hay 40 o más folículos en total, se recomienda suspender la administración de hCG.

La adherencia a la dosis recomendada de Fostimon, el régimen de administración y la monitorización cuidadosa de la terapia minimizarán la incidencia de hiperestimulación ovárica y embarazo múltiple (consulte las Secciones 4.2 Posología y método de administración y 4.8 Reacciones adversas).

La incidencia de la pérdida espontánea de embarazos es mayor en pacientes tratados con FSH que en la población general, pero es comparable a la incidencia encontrada en mujeres con otros trastornos de la fertilidad.

El riesgo de transmisión de agentes infecciosos no puede eliminarse por completo cuando se administran medicamentos preparados con orina humana.

Esto también se aplica a los agentes patógenos que aún se desconocen hasta la fecha.

Sin embargo, estos riesgos se reducen mediante el uso de un proceso de extracción / purificación, que incluye pasos de eliminación y / o inactivación viral. Este proceso ha sido validado utilizando virus estándar, particularmente VIH, Herpesvirus y Papilomavirus.

No se informaron casos de contaminación viral asociada a la administración de gonadotropinas extraídas de la orina humana.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Reacciones adversas:**

Se han observado reacciones locales en el sitio de la inyección (dolor, enrojecimiento y hematoma).

Se debe considerar la posible aparición del Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO) durante un tratamiento con Fostimon.

Este síndrome puede ocurrir con mayor frecuencia en pacientes con PCOD. Los primeros síntomas del SHO son el dolor abdominal asociado con náuseas, vómitos y aumento de peso. En casos severos pero raros, es posible que el SHEO con agrandamiento de los ovarios pueda estar acompañado de ascitis o hidrotórax, así como de eventos tromboembólicos más graves. En casos raros, estos efectos también pueden ocurrir independientemente de OHSS. Si se producen los síntomas antes mencionados, se recomienda un examen médico detallado con examen de ultrasonografía.

En caso de respuesta ovárica excesiva, se debe interrumpir el tratamiento con Fostimon y se debe suspender el tratamiento con hCG para inducir la ovulación. Esto reducirá el riesgo de desarrollar OHSS.

En pacientes sometidos a tratamiento con Fostimon, la incidencia de embarazos múltiples aumenta en comparación con la concepción natural, como es el caso con otros tratamientos para la inducción de la ovulación. La mayoría de las concepciones múltiples son gemelas. En pacientes sometidos a procedimientos de fecundación in vitro, el riesgo de embarazo múltiple está relacionado con la cantidad de embriones reemplazados.

En casos raros, el tromboembolismo arterial se ha asociado con un tratamiento con menotropinas humanas / gonadotropinas coriónicas. Esto puede suceder también con Fostimon.

La incidencia de la pérdida del embarazo es comparable a la incidencia en mujeres con otros trastornos de la fertilidad. El embarazo ectópico puede ocurrir en mujeres con antecedentes de trastornos tubáricos.

**Interacciones:**

El uso concomitante de Fostimon con otros agentes utilizados para estimular la ovulación puede aumentar la respuesta folicular, mientras que el uso simultáneo de agonistas de GnRH para inducir la supresión hipofisaria puede necesitar el aumento de la dosis de Fostimon necesaria para lograr una respuesta ovárica adecuada.

No se han reportado interacciones con otros medicamentos en los estudios de Fostimon.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vía de administración:  
Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

- Anovulación (incluido PCOD):

El objetivo de un tratamiento con FOSTIMON es desarrollar un solo folículo maduro de De Graaf a partir del cual se liberará el óvulo después de la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG).

Fostimon se puede administrar mediante inyección diaria. En pacientes que menstrúan, el tratamiento debe comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual.

El tratamiento debe ajustarse a la respuesta individual del paciente, evaluada midiendo el tamaño del folículo por ultrasonografía y / o niveles de estrógeno.

Un régimen comúnmente utilizado comienza en 75 a 150 UI de FSH por día y se incrementa si es necesario en 37.5 UI (hasta 75 UI), con intervalos de 7 o 14 días preferiblemente, para lograr una respuesta adecuada pero no excesiva.

Las dosis máximas diarias de FSH generalmente no deben exceder 225 UI.

Si un paciente no responde adecuadamente después de 4 semanas de tratamiento, el ciclo debe abandonarse y el paciente debe reiniciar a una dosis inicial más alta que en el ciclo anterior.

Una vez que se obtiene la respuesta ideal, se debe administrar una única inyección de 5 000 UI a 10 000 UI de hCG, de 24 a 48 horas después de la última inyección de Fostimon. Se debe recomendar al paciente que tenga coito el día de la inyección de hCG y al día siguiente.

En caso de una respuesta excesiva, el tratamiento debe suspenderse y la hCG retenerse (consulte Advertencias y precauciones especiales para su uso). El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente a una dosis más baja que en el ciclo anterior.

- Hiperestimulación ovárica controlada durante ART

Un protocolo comúnmente utilizado para la superovulación implica la administración de 150 a 225 UI de Fostimon diariamente a partir del segundo o tercer día del ciclo. El tratamiento continúa hasta que se haya logrado un desarrollo folicular suficiente (evaluado mediante el control de las concentraciones séricas de estrógenos y / o el examen ecográfico) con la dosis ajustada de acuerdo con la respuesta del paciente (normalmente no más de 450 UI diarias). El desarrollo folicular adecuado generalmente se logra en promedio alrededor del décimo día de tratamiento (5 a 20 días).

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Una inyección única de 5 000 UI a 10 000 UI de hCG administrada 24 a 48 horas después de la última inyección de Fostimon, para inducir la maduración folicular final.

La disminución de la hipófisis para suprimir el pico de LH endógeno y para controlar los niveles basales de LH ahora se logra comúnmente mediante la administración de una hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

En un protocolo comúnmente usado, la administración de Fostimon comienza aproximadamente dos semanas después del inicio del tratamiento con agonista, ambos tratamientos se continúan hasta que se ha logrado un desarrollo folicular adecuado. Por ejemplo, después de dos semanas de regulación negativa de la hipófisis con agonista

Se administran 150 a 225 UI de Fostimon durante los primeros siete días. La dosis se ajusta de acuerdo con la respuesta ovárica del paciente.

Condición de venta:  
Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018016278 emitido mediante Acta No. 16 de 2018, numeral 3.2.3.3, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- PGR ajustado

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y los alcances presentados por el interesado, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica y complementa el concepto del Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB en el sentido de recomendar aprobar la versión 0,1 del PGR para el producto y no como aparece en el Acta mencionada.

### 3.6.3 UPLYSO® 200 U POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSION INTRAVENOSA

Expediente : 20052413  
Radicado : 20191095385  
Fecha : 21/05/2019

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : Pfizer S.A.S.

**Composición:**

Cada frasco ampolla /ampolla (vial) contiene 200 unidades de Taliglucerasa alfa.

**Forma farmacéutica:**

Polvo liofilizado

**Indicaciones:**

Taliglucerasa alfa para inyección es una enzima hidrolítica lisosomal específica de glucocerebrósido indicada para terapia enzimática sustitutiva a largo plazo para:

**Indicación para adultos:**

Terapia enzimática de reemplazo de largo plazo en adultos con diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher tipo I.

**Indicación pediátrica:**

Pacientes pediátricos con manifestaciones viscerales y hematológicas de la enfermedad de Gaucher.

**Contraindicaciones:**

Reacciones alérgicas severas a Taliglucerasa alfa o cualquiera de sus excipientes.

**Precauciones y advertencias:**

**Respuesta a anticuerpos**

Los pacientes han desarrollado anticuerpos inmunoglobulina G (IgG) contra la Taliglucerasa alfa. La relevancia de los anticuerpos anti-Taliglucerasa alfa con respecto a los eventos adversos actualmente no es clara dado el número pequeño de pacientes evaluados hasta ahora en el programa clínico. Sin embargo, un análisis de la presencia de anticuerpos anti-Taliglucerasa alfa con los eventos adversos que pudieron estar relacionados con hipersensibilidad demostró que más eventos fueron observados en pacientes que fueron positivos para anticuerpos IgG anti-Taliglucerasa alfa que en los pacientes que fueron negativos para anticuerpos IgG anti-Taliglucerasa alfa. Cuatro pacientes no tratados previamente (3 pacientes adultos y 1 paciente pediátrico) y un paciente adulto que se cambió desde Imiglucerasa fueron encontrados positivos para actividad neutralizante en un ensayo in vitro.

Los pacientes que desarrollan reacciones a la infusión o reacciones inmunes con el tratamiento con Taliglucerasa alfa deben controlarse con relación a la aparición de anticuerpos anti-fármaco

Acta No. 13 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ADA (por sus siglas en inglés) para Taliglucerasa alfa. Adicionalmente, los pacientes con reacciones inmunes a otras terapias de reemplazo enzimático que son cambiados a Taliglucerasa alfa deben controlarse para ADA a Taliglucerasa alfa.

#### Reacciones relacionadas con la infusión e hipersensibilidad

Es posible que se presenten reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, por lo tanto debe tenerse fácilmente disponible soporte médico apropiado cuando se administra Taliglucerasa alfa. Reacciones relacionadas con la infusión (definidas como la reacción que ocurre dentro de las 24 horas de la infusión) y reacciones de hipersensibilidad alérgicas se han reportado con Taliglucerasa alfa. Si ocurre una reacción alérgica, se recomienda la interrupción inmediata de la infusión de Taliglucerasa alfa. Los pacientes que experimentan reacciones relacionadas con la infusión o reacciones de hipersensibilidad pueden sin embargo usualmente manejarse de manera exitosa y continuar bajo terapia mediante la disminución de la velocidad de la infusión; mediante el tratamiento con medicamentos como antihistamínicos, antipiréticos y/o corticoesteroides y/o interrumpiendo y reiniciando el tratamiento con una velocidad de infusión menor. El tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticoesteroides puede prevenir las reacciones posteriores.

Este medicamento contiene sodio y se administra en solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%). Esto deberá tenerse en cuenta cuando se administra a pacientes bajo dieta hiposódica.

#### Alergia a las zanahorias

La aparición de reacciones alérgicas a la Taliglucerasa alfa en pacientes con alergias conocidas a la zanahoria actualmente se desconoce y no se ha estudiado en ensayos clínicos por lo tanto debe tenerse precaución cuando se realice el tratamiento de estos pacientes. Si se presentan reacciones relacionadas con la infusión o hipersensibilidad, los pacientes deberán tratarse como se describió anteriormente.

#### Reacciones adversas:

##### Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de la Taliglucerasa alfa se ha evaluado en más de 130 pacientes con la enfermedad de Gaucher; se utilizaron datos de 74 pacientes en ensayos clínicos controlados para determinar la frecuencia de reacciones adversas al fármaco (Tabla 1). La Taliglucerasa alfa se administró en una mediana de dosis de 9 unidades/kg a 78 unidades/kg de peso corporal cada dos semanas, por periodos de tratamiento de hasta 60 meses.

Los pacientes tenían entre 2 años y 85 años de edad al momento del primer tratamiento con Taliglucerasa alfa y se incluyeron tanto pacientes no tratados previamente como pacientes tratados previamente con Imiglucerasa.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas más serias en los pacientes en los ensayos clínicos fueron los eventos adversos inmunitarios de hipersensibilidad Tipo 1.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las reacciones relacionadas con la infusión que ocurrieron dentro de las 24 horas de la infusión. Los síntomas más frecuentemente observados de las reacciones relacionadas con la infusión fueron: artralgias, cefalea, reacción relacionada con la infusión, vómito, hipersensibilidad, rubefacción, prurito, dolor en extremidades e hipertensión pulmonar. Otras reacciones a la infusión incluyeron diarrea, malestar en el pecho, sensación de calor, espasmos musculares, tembor, irritación de la garganta, eritema, sarpullido y dolor en el sitio de infusión.

Se ha establecido la seguridad de Taliglucerasa alfa en pacientes pediátricos de 2 años a 16 años de edad. Se reportó un evento adverso serio relacionado con el tratamiento en ensayos clínicos pediátricos; un paciente pediátrico de 8 años de edad experimentó una reacción adversa seria (gastroenteritis). No parece existir diferencia mayor en la frecuencia de las reacciones adversas en los pacientes pediátricos comparados con los pacientes adultos, con la excepción del vómito y el dolor abdominal que se observaron con mayor frecuencia en los pacientes pediátricos.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas reportadas en pacientes con la enfermedad de Gaucher se presentan en la Tabla 1 (Todos los sujetos) y Tabla 2 (Sujetos Adultos).

<b>Tabla 1. Reacciones Adversas <sup>a</sup> (Todos los sujetos)*</b>	
<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Reacción Adversa</b>
Trastornos del sistema inmunitario	Reacción anafiláctica**, hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, dolor de cabeza
Trastornos vasculares	Rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Irritación de garganta
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, dolor abdominal <sup>a</sup> , náuseas
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Angioedema <sup>c**</sup> , Erupción, urticaria**, prurito <sup>b</sup> , eritema

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, dolor en las extremidades
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Dolor en el sitio de infusión, fatiga, edema periférico
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la infusión
Laboratorio	Aumento de peso
<p><sup>a</sup> Dolor abdominal incluye dolor abdominal superior y dolor abdominal inferior</p> <p><sup>b</sup> Prurito incluye prurito generalizado</p> <p><sup>c</sup> El angioedema incluye edema de párpado, angioedema, edema de labio, hinchazón del rostro, edema conjuntival, hinchazón ocular, hinchazón de labios, edema de la boca, lengua hinchada y edema laríngeo.</p> <p>*La frecuencia de las reacciones adversas al medicamento se calculó de los datos de todos los eventos por cualquier causa</p> <p>**RAM identificada después de la comercialización</p>	

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Reacción Adversa</b>
Trastornos del sistema inmunitario	Reacción anafiláctica**, hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, dolor de cabeza
Trastornos vasculares	Rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Irritación de garganta
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, dolor abdominal <sup>a</sup> , náuseas
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Angioedema <sup>c**</sup> , Erupción, urticaria **, prurito <sup>b</sup> , eritema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, dolor en las extremidades

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Dolor en el sitio de infusión, fatiga, edema periférico
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la infusión
Laboratorio	Aumento de peso
<p><sup>a</sup> Dolor abdominal incluye dolor abdominal superior y dolor abdominal inferior</p> <p><sup>b</sup> Prurito incluye prurito generalizado</p> <p><sup>c</sup> El angioedema incluye edema de párpado, angioedema, edema de labio, hinchazón del rostro, edema conjuntival, hinchazón ocular, hinchazón de labios, edema de la boca, lengua hinchada y edema laríngeo.</p> <p>* La frecuencia de las reacciones adversas al medicamento se calculó de los datos de todos los eventos por cualquier causa</p> <p>** RAM identificada después de la comercialización</p>	

En el programa clínico, las reacciones de hipersensibilidad ocurrieron en la primera infusión.

#### Inmunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, los pacientes han desarrollado ADA IgG a Taliglucerasa alfa. En un estudio en pacientes adultos no tratados previamente con Terapia de reemplazo enzimático (ERT– por sus siglas en inglés), diecisiete de 32 pacientes (17 de 32, 53%) que recibieron Taliglucerasa alfa cada dos semanas desarrollaron ADA después del tratamiento (definida como ADA positiva en uno o más puntos del tiempo después del tratamiento). Dos pacientes adicionales fueron positivos para ADA al inicio del estudio, uno fue retirado después de desarrollar reacción alérgica con la primera dosis de Taliglucerasa alfa y el segundo paciente se volvió negativo para ADA a los 21 meses del tratamiento y permaneció negativo a partir de entonces al continuar con el tratamiento. En los pacientes pediátricos no tratados previamente con ERT, 2 de 11 (18%) pacientes desarrollaron ADA. Un paciente pediátrico no tratado previamente con ERT fue positivo para ADA al inicio del estudio, pero se volvió negativo para ADA después del tratamiento con Taliglucerasa alfa. En un estudio con pacientes adultos y pediátricos tratados previamente con ERT, (N=31; 26 pacientes adultos y 5 pacientes pediátricos) 5 pacientes adultos (16% de todos los pacientes) que fueron cambiados de tratamiento con Imiglucerasa a tratamiento con Taliglucerasa una vez cada dos semanas desarrollaron ADA después del cambio. Ninguno de los pacientes pediátricos tratados previamente con ERT desarrolló ADA después de cambiar del tratamiento con Imiglucerasa al tratamiento con Taliglucerasa alfa. En la población tratada previamente con ERT, dos pacientes adultos y dos pacientes pediátricos que cambiaron de Imiglucerasa fueron positivos para ADA al inicio, pero negativos después del tratamiento con Taliglucerasa

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



alfa. Posteriormente, uno de estos adultos, tratados previamente con ERT, se volvió positivo para ADA después del tratamiento continuo. Actualmente no es clara la relevancia de los ADA para los eventos adversos.

Utilizando ensayos de anticuerpos neutralizantes de sensibilidad limitada, se determinó que los siguientes pacientes fueron positivos para la actividad neutralizante en un ensayo *in vitro*.

- Tres pacientes adultos no tratados previamente (un paciente inicialmente dio positivo a los 18 meses, uno a los 21 meses y uno a los 42 meses de tratamiento con Taliglucerasa alfa).
- un paciente adulto cambiado desde Imiglucerasa (inicialmente dio positivo a los 9 meses de tratamiento con Taliglucerasa alfa)
- un paciente pediátrico no tratado previamente (inicialmente dio positivo a los 36 meses de tratamiento con Taliglucerasa alfa)

Se desconoce la importancia de estos hallazgos en este momento.

Los resultados de los ensayos de inmunogenicidad son muy dependientes de la sensibilidad y especificidad del ensayo y pueden ser influidos por varios factores como: metodología del ensayo, manejo de las muestras, tiempo de toma de las muestras, medicamentos concomitantes y enfermedades subyacentes. Por estas razones, podría ser engañosa la comparación de la incidencia de anticuerpos para Taliglucerasa alfa con la incidencia de anticuerpos para otros productos.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción.

Vía de administración:

Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Taliglucerasa alfa debe supervisarse por un médico con experiencia en el manejo de pacientes con la enfermedad de Gaucher. La administración domiciliaria bajo supervisión de un profesional de la salud puede considerarse únicamente en los pacientes que han tolerado las infusiones.

Posología

Debido a la heterogeneidad y a la naturaleza multisistémica de la enfermedad de Gaucher, los ajustes de la dosis deben realizarse teniendo en cuenta las características de cada persona. Las necesidades de la dosis pueden aumentar o disminuir, con base en la obtención de las metas terapéuticas determinadas mediante evaluaciones regulares completas de las manifestaciones clínicas del paciente.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Pacientes adultos

Dependiendo de la evaluación clínica del médico tratante, las dosis iniciales de Taliglucerasa alfa en pacientes adultos varían entre 30 unidades/kg a 60 unidades/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas. Los estudios clínicos han evaluado la mediana de los rangos de dosis entre 9 unidades/kg a 67 unidades/kg cada dos semanas.

Si el médico lo considera apropiado, es posible realizar el cambio de una dosis estable de Imiglucerasa a Taliglucerasa alfa. Se recomienda que la dosis de Taliglucerasa alfa se inicie a la misma dosis que se tenía con Imiglucerasa.

### Pacientes pediátricos

La dosis inicial de Taliglucerasa alfa en pacientes pediátricos varía entre 30 unidades/kg y 60 unidades/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas, dependiendo de la evaluación clínica del médico tratante. Los estudios clínicos han evaluado dosis que varían entre 26 unidades/kg a 78 unidades/kg cada dos semanas.

Si el médico lo considera apropiado, es posible realizar el cambio de una dosis estable de Imiglucerasa a Taliglucerasa alfa. Se recomienda que la dosis de Taliglucerasa alfa se inicie a la misma dosis que se tenía con Imiglucerasa.

### Método de administración

Después de la reconstitución y la dilución, la preparación se administra vía intravenosa mediante infusión durante un periodo de 60 a 120 minutos. La duración de la infusión puede ajustarse según lo tolere el paciente. Durante la administración la solución diluida debe filtrarse a través de un filtro en línea de 0.2  $\mu\text{m}$  de baja unión a proteínas. El volumen total de la solución de infusión debe administrarse durante un periodo no menor de 60 minutos.

El número de frascos ampola/ampolla (vial) de Taliglucerasa alfa necesarios para el paciente a la dosis recomendada se reconstituyen en agua estéril para inyección según las instrucciones. El medicamento reconstituido se combina y el volumen de la infusión se ajusta con solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/mL (0.9%) para un volumen total de 100 a 200 mL. Esto debe considerarse cuando sea administrado a pacientes con dieta controlada de sodio.

Cada frasco ampola/ampolla (vial) de Taliglucerasa alfa es para un solo uso en un paciente.

### Insuficiencia Renal o Hepática

No se han llevado a cabo estudios de Taliglucerasa alfa en pacientes con enfermedad de Gaucher con disfunción renal o hepática.

### Ancianos (>65 años)

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante los estudios clínicos, 8 pacientes de 65 años de edad o mayores fueron tratados con Taliglucerasa alfa. Este conjunto de datos limitados no indicó la necesidad de ajuste de la dosis en este grupo etario.

Condición de venta:  
Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la Evaluación Farmacológica con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

**Adicionalmente, una vez revisada la versión 7.0 del plan de gestión de riesgos-PGR del producto Uplyso se solicita allegar PSUR actualizado.**

#### 3.6.4 PENTAXIM

Expediente : 19935127  
Radicado : 20181199630 / 20191101401  
Fecha : 29/05/2019  
Interesado : Sanofi Aventis De Colombia S.A.

Composición:

Cada dosis por 0.5mL contiene:

30UI de toxoide purificado de difteria

40UI de toxoide purificado de tétano

25mcg de toxoide purificado adsorbido de pertussis

25mcg de Hemaglutinina Filamentosa

40U de virus de poliomieltis inactivados tipo 1

8 U de virus de poliomieltis inactivados tipo 2

32 U de virus de poliomieltis inactivados tipo 3

10 mcg de polisacarido de haemophilus influenzae tipo b combinado a la proteina tetanica 10-30 mcg

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Indicaciones:**

Pentaxim está indicado para la prevención conjunta de la difteria, el tétanos, la tos ferina, la poliomielitis e infecciones invasivas causadas por la bacteria *Haemophilus influenzae* tipo b (meningitis, infección de la sangre, etc.).

Esta vacuna no protege contra las infecciones causadas por otros tipos de *Haemophilus influenzae*, ni contra meningitis causadas por otros micro organismos.

**Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad:
  - a uno de los principios activos de Pentaxim,
  - a uno de los excipientes.
  - al glutaraldehído, neomicina, estreptomina y polimixina B (usados durante la fabricación y que pueden persistir como restos),
  - a una vacuna contra la tos ferina (acelular o de célula entero).
- Reacción grave después de una inyección anterior de la misma vacuna o de una vacuna que contenga las mismas sustancias.
- Se debe posponer la vacunación en caso de fiebre o enfermedad aguda.
- Encefalopatías evolutivas.

Encefalopatía en los 7 días siguientes a la administración de una dosis previa de cualquier vacuna que contenga antígenos de pertussis (vacuna contra la tos ferina de célula entero o acelular).

**Precauciones y advertencias:**

La inmunogenicidad de Pentaxim puede verse reducida por un tratamiento inmunosupresor o un estado de inmunodeficiencia. 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, si está recomendada incluso si la respuesta inmune puede ser limitada.

En aquellos sujetos que presenten un síndrome de Guillain-Barré o una neuropatía del plexo braquial tras la administración anterior de una vacuna que contenga toxoide tetánico, la decisión de vacunar con una vacuna que contenga toxoide tetánico deberá basarse en la evaluación cuidadosa de los posibles beneficios y riesgos que conlleva la continuación de esta vacunación. La vacunación normalmente está justificada en los niños pequeños que no hayan completado el programa de primovacunación (es decir con menos de tres dosis administradas).

No inyectar por vía intravascular: asegurarse de que la aguja no penetre en un vaso sanguíneo. No inyectar por vía intradérmica.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al igual que con todas las vacunas Inyectables. Pentaxim debe administrarse con precaución en caso de trombocitopenia o de trastornos de coagulación, ya que la inyección Intramuscular podría provocar una hemorragia en estos sujetos

La vacunación debe ir precedida por la investigación de antecedentes médicos (especialmente respecto a las vacunaciones anteriores y a los eventos adversos que hayan podido haberse presentado) y de un examen clínico. 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 pertussis:

- Fiebre  $\geq 40^{\circ}$  C en las 48 horas siguientes, sin ninguna otra causa que la justifique.
- Sincope o estado que recuerde una situación de "shock" con algún episodio de hipotonía - hiporreactividad en las 48 horas siguientes a la vacunación.
- Llanto persistente e inconsolable  $\geq 3$  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.

Los antecedentes de convulsiones febriles no relacionadas con una inyección de vacuna anterior no constituyen en sí mismos una contraindicación para la vacunación.

En ese caso, es fundamental vigilar la temperatura durante las 48 horas siguientes a la vacunación y administrar con regularidad un tratamiento antipirético durante 48 horas.

Los antecedentes de convulsiones no febriles y no relacionadas con una inyección vacunal anterior deberán ponerse en conocimiento de un especialista antes de administrar cualquier vacuna.

En caso de reacciones edematosas de los miembros inferiores aparecidas tras la inyección de una vacuna que contiene el componente *Haemophilus influenzae* tipo b, la administración de las dos vacunas, la vacuna contra la difteria, el tétanos, la tos ferina, la poliomielitis y la vacuna contra el *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada deberá realizarse en dos lugares distintos del cuerpo y en días diferentes.

Al igual que con todas las vacunas Inyectables, debe disponerse de un tratamiento médico apropiado e Inmediato y vigilar al sujeto en el caso raro de que aparezca una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

Pentaxim no protege contra las enfermedades invasivas debidas a serotipos diferentes a *Haemophilus influenzae* de tipo b, ni contra meningitis de otro origen.

Debe tenerse muy en cuenta el riesgo potencial de apnea y la necesidad de vigilancia respiratoria durante 48-72 horas cuando se administren las dosis de primovacunación en los muy prematuros (nacidos  $\leq 28$  semanas de embarazo) y particularmente aquéllos que tienen

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antecedentes de inmadurez respiratoria. Debido al beneficio considerable de la vacunación en estos lactantes, la administración no debe suspenderse ni aplazarse.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas se clasifican por su frecuencia según la convención siguiente:

Muy frecuente  $\geq 10\%$  Frecuente  $\geq 1\%$  y  $< 10\%$

Poco frecuente  $\geq 0,1\%$  y  $< 1\%$

Rara  $\geq 0,01\%$  y  $< 0,1\%$

Muy rara:  $< 0,01\%$

Frecuencia indeterminada: No puede estimarse según los datos disponibles.

Según las notificaciones espontáneas, se han informado muy raramente algunas reacciones adversas debidas al uso de Pentaxim. Dado que estas reacciones se han informado de forma voluntaria por una población de tamaño no determinado, no siempre es posible estimar su frecuencia de forma fiable o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna. Por lo tanto, estas reacciones adversas se clasifican dentro de la categoría de frecuencia "indeterminada".

Durante estudios clínicos en niños que recibieron Pentaxim en primovacuna, las reacciones más frecuentes Informadas son reacciones locales en el lugar de la inyección, llanto anormal, irritabilidad y fiebre.

Estos signos y síntomas aparecen habitualmente 48 horas después de la vacunación y pueden prolongarse entre 48 y 72 horas. Desaparecen espontáneamente sin tratamiento específico.

La frecuencia de las reacciones en el Jugar de la Inyección tiende a aumentar con el refuerzo en comparación con la frecuencia observada con Ja primovacuna.

Trastornos del sistema Inmunológico

Reacciones de frecuencia indeterminada

- Reacciones de hipersensibilidad inmediatas como edema facial, angioedema o edema de Quincke, reacciones y choques anafilácticos.

Trastornos del metabolismo y nutrición.

Reacciones muy frecuentes

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Pérdida de apetito.

#### Trastornos psiquiátricos

##### Reacciones muy frecuentes

- Nerviosismo, irritabilidad
- Llanto anormal.

##### Reacciones frecuentes

- Insomnio, trastornos del sueño.

##### Reacciones poco frecuentes

- Llanto Inconsolable y prolongado.

#### Trastornos del sistema nervioso

##### Reacciones muy frecuentes

- Somnolencia.

##### Reacciones de frecuencia indeterminada

- Convulsiones con o sin fiebre.
- Episodios de hipotonía-hiporreactividad

#### Trastornos gastrointestinales

##### Reacciones muy frecuentes

- Vómitos.

##### Reacciones frecuentes

- Diarrea.

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

##### Reacciones de frecuencia Indeterminada

- Erupción cutáneas, eritema y urticaria.

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

##### Reacciones muy frecuentes

- Eritema en el lugar de la inyección.
- Fiebre: 38°C.
- Edema en el lugar de la Inyección.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Dolor en el lugar de la inyección
- Reacciones frecuentes
- Induración en el lugar de la Inyección
- Reacciones poco frecuentes
- Fiebre 2: 39°C.
  - Enrojecimiento y edema 2: 5 cm en el lugar de la inyección.
- Reacciones raras
- Fiebre > 40°C.

Pueden aparecer reacciones edematosas en uno o en los dos miembros inferiores después de la vacunación con una vacuna que contiene la valencia Haemophilus Influenzae tipo b conjugada. Estas reacciones aparecen principalmente después de la primovacuna en las primeras horas siguientes a la vacunación y desaparecen sin secuelas en 24 horas. Estas reacciones pueden estar acompañadas de cianosis, eritema, púrpura transitoria y llanto grave.

Reacciones de frecuencia Indeterminada

1. Reacciones importantes en el lugar de la inyección (más de 50 mm), incluido un edema del miembro que puede extenderse desde el lugar de la inyección a cualquiera de las articulaciones adyacentes. Estas reacciones aparecen de 24 a 72 horas tras la vacunación y pueden asociarse a síntomas tales como eritema, calor, sensibilidad o dolor en el lugar de la inyección. Desaparecen espontáneamente entre los 3 y los 5 días. El riesgo parece estar relacionado con el número de dosis previas de vacuna que contenían la valencia pertúsica acelular, con un riesgo mayor tras la 4' y la 5' dosis.

Reacciones adversas potenciales (es decir, que no han sido informados directamente con Pentaxim sino con otras vacunas que contienen uno o varios de los elementos antigénicos de Pentaxim):

2. Síndrome de Guillain-Barré y neuropatía del plexo braquial tras la administración de una vacuna que contenga el toxoide tetánico.

Información complementaria relativa a poblaciones específicas

Apnea en los muy prematuros (nacidos  $\leq$  28 semanas de embarazo)

Interacciones:

Esta vacuna puede administrarse simultáneamente con las vacunas M-M-RVAXPRO o HBVAXPRO pero en dos lugares separados.

Interferencia con las pruebas de laboratorio.

Debido a la eliminación en la orina del antígeno capsular polisacárido Hib, puede observarse un resultado positivo en la prueba de orina durante 1 a 2 semanas después de la vacunación. Se deben realizar otras pruebas para confirmar una infección por Hib durante este periodo.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Se debe administrar Pentaxim según las recomendaciones oficiales en vigor.

Posología

Primovacunación: 3 Inyecciones con un intervalo de un mes, o sea, a los 2, 3 y 4 meses de edad siguiendo el calendario oficial.

Refuerzo: 1 Inyección un año después de la primovacunación, o sea, generalmente entre los 16 y los 18 meses de edad.

Forma de administración

Administrar por vía intramuscular (IM).

Se administrará preferentemente en la zona anterolateral del muslo (tercio medio) en los lactantes y en la zona del deltoides en los niños.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019004300 emitido mediante Acta No. 19 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.1, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181199630
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181199630

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 19 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio de los productos de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Composición:**

**Cada dosis por 0.5mL contiene:**

**30UI de toxoide purificado de difteria**

**40UI de toxoide purificado de tétano**

**25mcg de toxoide purificado adsorbido de pertussis**

**25mcg de Hemaglutinina Filamentosa**

**40U de virus de poliomiелitis inactivados tipo 1**

**8 U de virus de poliomiелitis inactivados tipo 2**

**32 U de virus de poliomiелitis inactivados tipo 3**

**10 mcg de polisacarido de haemophilus influenzae tipo b combinado a la proteina tetanica 10-30 mcg**

**Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado**

**Indicaciones:**

**Pentaxim está indicado para la prevención conjunta de la difteria, el tétanos, la tos ferina, la poliomiелitis e infecciones invasivas causadas por la bacteria *Haemophilus influenzae* tipo b (meningitis, infección de la sangre, etc.).**

**Esta vacuna no protege contra las infecciones causadas por otros tipos de *Haemophilus influenzae*, ni contra meningitis causadas por otros micro organismos.**

**Contraindicaciones:**

- **Hipersensibilidad:**
  - a uno de los principios activos de Pentaxim,
  - a uno de los excipientes.
  - al glutaraldehído, neomicina, estreptomycin y polimixina B (usados durante la fabricación y que pueden persistir como restos),
  - a una vacuna contra la tos ferina (acelular o de célula entero).
- **Reacción grave después de una inyección anterior de la misma vacuna o de una vacuna que contenga las mismas sustancias.**
- **Se debe posponer la vacunación en caso de fiebre o enfermedad aguda.**
- **Encefalopatías evolutivas.**

**Encefalopatía en los 7 días siguientes a la administración de una dosis previa de cualquier vacuna que contenga antígenos de pertussis (vacuna contra la tos ferina de célula entero o acelular).**

**Precauciones y advertencias:**

**La inmunogenicidad de Pentaxim puede verse reducida por un tratamiento inmunosupresor o un estado de inmunodeficiencia. Por lo tanto, se recomienda esperar**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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, si está recomendada incluso si la respuesta inmune puede ser limitada.

En aquellos sujetos que presenten un síndrome de Guillain-Barré o una neuropatía del plexo braquial tras la administración anterior de una vacuna que contenga toxoide tetánico, la decisión de vacunar con una vacuna que contenga toxoide tetánico deberá basarse en la evaluación cuidadosa de los posibles beneficios y riesgos que conlleva la continuación de esta vacunación. La vacunación normalmente está justificada en los niños pequeños que no hayan completado el programa de primovacunación (es decir con menos de tres dosis administradas).

**No inyectar por vía intravascular:** asegurarse de que la aguja no penetre en un vaso sanguíneo. **No inyectar por vía intradérmica.**

Al igual que con todas las vacunas Inyectables. Pentaxim debe administrarse con precaución en caso de trombocitopenia o de trastornos de coagulación, ya que la inyección Intramuscular podría provocar una hemorragia en estos sujetos

La vacunación debe ir precedida por la investigación de antecedentes médicos (especialmente respecto a las vacunaciones anteriores y a los eventos adversos que hayan podido haberse presentado) y de un examen clínico. 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 pertussis:

- Fiebre  $\geq 40^{\circ}$  C en las 48 horas siguientes, sin ninguna otra causa que la justifique.
- Sincope o estado que recuerde una situación de "shock" con algún episodio de hipotonía - hiporreactividad en las 48 horas siguientes a la vacunación.
- Llanto persistente e inconsolable  $\geq 3$  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.

Los antecedentes de convulsiones febriles no relacionadas con una inyección de vacuna anterior no constituyen en sí mismos una contraindicación para la vacunación.

En ese caso, es fundamental vigilar la temperatura durante las 48 horas siguientes a la vacunación y administrar con regularidad un tratamiento antipirético durante 48 horas.

Los antecedentes de convulsiones no febriles y no relacionadas con una inyección vacunal anterior deberán ponerse en conocimiento de un especialista antes de administrar cualquier vacuna.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En caso de reacciones edematosas de los miembros inferiores aparecidas tras la inyección de una vacuna que contiene el componente *Haemophilus influenzae* tipo b, la administración de las dos vacunas, la vacuna contra la difteria, el tétanos, la tos ferina, la poliomielitis y la vacuna contra el *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada deberá realizarse en dos lugares distintos del cuerpo y en días diferentes.

Al igual que con todas las vacunas Inyectables, debe disponerse de un tratamiento médico apropiado e Inmediato y vigilar al sujeto en el caso raro de que aparezca una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

Pentaxim no protege contra las enfermedades invasivas debidas a serotipos diferentes a *Haemophilus influenzae* de tipo b, ni contra meningitis de otro origen.

Debe tenerse muy en cuenta el riesgo potencial de apnea y la necesidad de vigilancia respiratoria durante 48-72 horas cuando se administren las dosis de primovacunación en los muy prematuros (nacidos  $\leq 28$  semanas de embarazo) y particularmente aquéllos que tienen antecedentes de inmadurez respiratoria. Debido al beneficio considerable de la vacunación en estos lactantes, la administración no debe suspenderse ni aplazarse.

#### Reacciones adversas:

Las reacciones adversas se clasifican por su frecuencia según la convención siguiente:

Muy frecuente  $\geq 10\%$  Frecuente  $\geq 1\%$  y  $< 10\%$

Poco frecuente  $\geq 0,1\%$  y  $< 1\%$

Rara  $\geq 0,01\%$  y  $< 0,1\%$

Muy rara:  $< 0,01\%$

Frecuencia indeterminada: No puede estimarse según los datos disponibles.

Según las notificaciones espontáneas, se han informado muy raramente algunas reacciones adversas debidas al uso de Pentaxim. Dado que estas reacciones se han informado de forma voluntaria por una población de tamaño no determinado, no siempre es posible estimar su frecuencia de forma fiable o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna. Por lo tanto, estas reacciones adversas se clasifican dentro de la categoría de frecuencia "indeterminada".

Durante estudios clínicos en niños que recibieron Pentaxim en primovacunación, las reacciones más frecuentes Informadas son reacciones locales en el lugar de la inyección, llanto anormal, irritabilidad y fiebre.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Estos signos y síntomas aparecen habitualmente 48 horas después de la vacunación y pueden prolongarse entre 48 y 72 horas. Desaparecen espontáneamente sin tratamiento específico.

La frecuencia de las reacciones en el Jugar de la Inyección tiende a aumentar con el refuerzo en comparación con la frecuencia observada con Ja primovacunaón.

#### Trastornos del sistema Inmunológico

##### Reacciones de frecuencia indeterminada

- Reacciones de hipersensibilidad inmediatas como edema facial, angioedema o edema de Quincke, reacciones y choques anafilácticos.

#### Trastornos del metabolismo y nutrición.

##### Reacciones muy frecuentes

- Pérdida de apetito.

#### Trastornos psiquiátricos

##### Reacciones muy frecuentes

- Nerviosismo, irritabilidad
- Llanto anormal.

##### Reacciones frecuentes

- Insomnio, trastornos del sueño.

##### Reacciones poco frecuentes

- Llanto Inconsolable y prolongado.

#### Trastornos del sistema nervioso

##### Reacciones muy frecuentes

- Somnolencia.

##### Reacciones de frecuencia indeterminada

- Convulsiones con o sin fiebre.
- Episodios de hipotonía-hiporreactividad

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Trastornos gastrointestinales

### Reacciones muy frecuentes

- Vómitos.

### Reacciones frecuentes

- Diarrea.

## Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

### Reacciones de frecuencia Indeterminada

- Erupción cutáneas, eritema y urticaria.

## Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

### Reacciones muy frecuentes

- Eritema en el lugar de la inyección.
- Fiebre 2: 38°C.
- Edema en el lugar de la inyección.
- Dolor en el lugar de la inyección

### Reacciones frecuentes

- Induración en el lugar de la inyección

### Reacciones poco frecuentes

- Fiebre 2: 39°C.
- Enrojecimiento y edema 2: 5 cm en el lugar de la inyección.

### Reacciones raras

- Fiebre > 40°C.

Pueden aparecer reacciones edematosas en uno o en los dos miembros inferiores después de la vacunación con una vacuna que contiene la valencia Haemophilus Influenzae tipo b conjugada. Estas reacciones aparecen principalmente después de la primovacuna en las primeras horas siguientes a la vacunación y desaparecen sin secuelas en 24 horas. Estas reacciones pueden estar acompañadas de cianosis, eritema, púrpura transitoria y llanto grave.

## Reacciones de frecuencia Indeterminada

3. Reacciones importantes en el lugar de la inyección (más de 50 mm), incluido un edema del miembro que puede extenderse desde el lugar de la inyección a cualquiera de las articulaciones adyacentes. Estas reacciones aparecen de 24 a 72 horas tras la vacunación y pueden asociarse a síntomas tales como eritema, calor, sensibilidad o dolor en el lugar de la inyección. Desaparecen espontáneamente entre los 3 y los 5 días. El riesgo parece estar relacionado con el número de dosis previas de vacuna que contenían la valencia pertúsica acelular, con un riesgo mayor tras la 4ª y la 5ª dosis.

Acta No. 13 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Reacciones adversas potenciales (es decir, que no han sido informados directamente con Pentaxim sino con otras vacunas que contienen uno o varios de los elementos antigénicos de Pentaxim):**

- 4. Síndrome de Guillain-Barré y neuropatía del plexo braquial tras la administración de una vacuna que contenga el toxoide tetánico.**

**Información complementaria relativa a poblaciones específicas**

**Apnea en los muy prematuros (nacidos  $\leq$  28 semanas de embarazo)**

**Interacciones:**

**Esta vacuna puede administrarse simultáneamente con las vacunas M-M-RVAXPRO o HBVAXPRO pero en dos lugares separados.**

**Interferencia con las pruebas de laboratorio.**

**Debido a la eliminación en la orina del antígeno capsular polisacárido Hib, puede observarse un resultado positivo en la prueba de orina durante 1 a 2 semanas después de la vacunación. Se deben realizar otras pruebas para confirmar una infección por Hib durante este periodo.**

**Vía de administración: Intramuscular**

**Dosificación y Grupo etario:**

**Se debe administrar Pentaxim según las recomendaciones oficiales en vigor.**

**Posología**

**Primovacuna: 3 Inyecciones con un intervalo de un mes, o sea, a los 2, 3 y 4 meses de edad siguiendo el calendario oficial.**

**Refuerzo: 1 Inyección un año después de la primovacuna, o sea, generalmente entre los 16 y los 18 meses de edad.**

**Forma de administración**

**Administrar por vía intramuscular (IM).**

**Se administrará preferentemente en la zona anterolateral del muslo (tercio medio) en los lactantes y en la zona del deltoides en los niños.**

**Condición de venta: Venta con fórmula médica**

**Norma Farmacológica: 18.1.1.0.N30**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Cada dosis por 0.5mL contiene:**

**30UI de toxoide purificado de difteria**

**40UI de toxoide purificado de tétano**

**25mcg de toxoide purificado adsorbido de pertussis**

**25mcg de Hemaglutinina Filamentosa**

**40U de virus de poliomielitis inactivados tipo 1**

**8 U de virus de poliomielitis inactivados tipo 2**

**32 U de virus de poliomielitis inactivados tipo 3**

**10 mcg de polisacrido de haemophilus influenzae tipo b combinado a la proteína tetánica 10-30 mcg**

**Polvo Liofilizado**

**Adicionalmente, se acepta PGR versión 1,0. No se evidenció cambio en la información de seguridad del producto. Se recomienda continuar con la monitorización de los riesgos propuestos en el PGR.**

**Así mismo, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 20181199630 y la información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181199630**

**La Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los siguientes requerimientos del Laboratorio de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías y allegar respuesta a estos requerimientos junto con la solicitud del registro sanitario:**

**Al revisar la información de los anexos 1 y 2 que dan respuesta a los requerimientos N°1 y 2 no se evidencia que anexen las metodologías descritas paso a paso solicitadas, ni de la prueba de esterilidad ni de la prueba de detección de endotoxinas bacterianas, sin embargo, anexan copias de los capítulos correspondientes de la Farmacopea de la prueba de esterilidad y de la prueba de endotoxinas bacterianas.**

**3.6.5 KADCYLA POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 100 MG/VIAL  
KADCYLA POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 160 MG/VIAL**

**Expediente : 20058197**

**Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018**



Radicado : 20181132848 / 20181242961 / 20191102002  
Fecha : 30/05/2019  
Interesado : Productos Roche S.A.

**Composición:**

Cada vial contiene 100mg de Trastuzumab Emtansina

Cada vial contiene 160mg de Trastuzumab Emtansina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

**Indicaciones:**

Cáncer de seno metastásico (MBC)-Kadcyla (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:**

Cáncer de seno metastásico (MBC)-Kadcyla (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

**Precauciones y advertencias:**

**Advertencias y precauciones generales**

Los pacientes tratados con Kadcyla 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 Kadcyla 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 (v. 2.6 Reacciones adversas). Entre los signos y síntomas se hallan disnea, tos, fatiga e infiltrado pulmonar.

Se recomienda suspender definitivamente el tratamiento con Kadcyla 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 Kadcyla en estudios clínicos se ha descrito hepatotoxicidad, sobre todo en la forma de elevación de las transaminasas séricas (grado 1-4) (v. 2.6 Reacciones

Acta No. 13 de 2019 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



adversas). Las elevaciones de las transaminasas fueron transitorias por lo general con elevación máxima en el día 8 después de terapia y recuperación posterior al grado 1 o menos antes del próximo ciclo. También se ha observado un efecto acumulativo de Kadcylla sobre las transaminasas. Los pacientes con transaminasas elevadas mejoraron a 1 grado o normal dentro de 30 días de la última dosis de Kadcylla en la mayoría de los casos. Se han notificado graves trastornos hepato biliares, incluyendo hiperplasia nodular regenerativa (HNR) del hígado y algunas de ellas con un resultado fatal debido a la lesión hepática inducida por fármacos en pacientes tratados con Kadcylla en los estudios clínicos. Los casos observados pueden haber sido confundidos por comorbilidades y/o medicaciones concomitantes con potencial hepatotóxico conocido.

La función hepática debe controlarse antes del inicio del tratamiento y cada dosis de Kadcylla. Las reducciones de dosis o discontinuación por incremento de las transaminasas séricas y bilirrubina total se especifican en la sección 2.2 Posología y forma de administración.

No se ha estudiado Kadcylla en pacientes con 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 Kadcylla en los pacientes con las transaminasas séricas  $>3$  veces el LSN y bilirrubina total concomitante  $>2$  veces el LSN.

En muestras de biopsias hepáticas se han identificado algunos casos de hiperplasia nodular regenerativa (HNR) en pacientes tratados con Kadcylla. 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 y/o cirrosis-como el patrón visto en la exploración de la tomografía computada (CT) del hígado pero con cifras normales de transaminasas y no otras manifestaciones de cirrosis. Ante un diagnóstico de HNR, el tratamiento con Kadcylla ha de suspenderse definitivamente.

Kadcylla no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. El tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática debe instaurarse con precaución, debido a la conocida hepatotoxicidad observada con Kadcylla.

#### Disfunción ventricular izquierda

Los pacientes tratados con Kadcylla corren un riesgo mayor de sufrir una disfunción ventricular izquierda. Se ha observado una fracción de eyección ventricular izquierda  $<40\%$  en pacientes tratados con Kadcylla; 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 Kadcylla y periódicamente después (por ejemplo: cada tres meses). No se ha estudiado el tratamiento

Acta No. 13 de 2019 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con Kadcylla 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.

#### Reacciones relacionadas con la infusión

No se ha estudiado el tratamiento con Kadcylla 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 Kadcylla en tales pacientes.

En los estudios clínicos con Kadcylla 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 Kadcylla. En el caso de una RRI potencialmente mortal, debe suspenderse definitivamente el tratamiento con Kadcylla.

#### 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 Kadcylla 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 Kadcylla 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.

Se han descrito casos de episodios hemorrágicos con un desenlace fatal. En los ensayos clínicos con Kadcylla se han notificado casos graves de episodios hemorrágicos, incluida hemorragia del SNC; estos acontecimientos adversos no estaban relacionados con la etnia. En algunos de estos casos, los pacientes estaban recibiendo también tratamiento anticoagulante.

Durante el tratamiento con Kadcylla 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 Kadcylla. No se ha estudiado Kadcylla

Acta No. 13 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 Kadcyta 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 Kadcyta 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 Kadcyta debe suspenderse temporalmente hasta la resolución de los síntomas o hasta que descienda a un grado  $\leq 2$ . Se mantendrá una vigilancia clínica sistemática de signos y síntomas de neurotoxicidad.

#### Extravasación

En los estudios clínicos con Kadcyta 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 Kadcyta. El lugar de la infusión debe vigilarse estrechamente para detectar si se produce una infiltración subcutánea durante la administración del medicamento.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos de Kadcyta en la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria.

#### Reacciones adversas:

##### Ensayos clínicos

La seguridad de Kadcyta se ha evaluado en más de 1871 pacientes en estudios clínicos. En la Información para rescribir del producto versión 6.0 de Agosto de 2015 página 8 tabla 6 hasta la página 11 tabla 7 se resumen las reacciones adversas (RA) notificadas en relación con el uso de Kadcyta en los estudios clínicos.

#### Interacciones:

##### Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Con Kadcyta 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 principalmente por CYP3A4 y, en menor grado, por CYP3A5. DM1 no induce ni inhibe el metabolismo mediado por el citocromo P450 in vitro. La coadministración de Kadcyta con potentes inhibidores de CYP3A exige especial precaución.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma administración

Para impedir que se produzcan errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Kadcyła (trastuzumab emtansina) y no trastuzumab.

Kadcyła debe administrarse únicamente bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Los pacientes tratados con Kadcyła deben presentar un estado tumoral HER2-positivo, definido como una puntuación 3+ en un análisis validado de inmunohistoquímica (IHQ) o un índice  $\geq 2,0$  en un análisis validado de hibridación in situ (ISH).

Kadcyła debe ser reconstituido y diluido por un profesional sanitario y administrado en infusión intravenosa (I.V.). (v. Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación). No se debe administrar en inyección I.V. lenta o rápida.

Pauta posológica

La dosis recomendada de Kadcyła es de 3,6 mg/kg administrados en infusión I.V. cada 3 semanas (ciclo de 21 días) hasta la progresión de la enfermedad o hasta la aparición de efectos secundarios inaceptables.

La dosis inicial se administrará en una infusión I.V. con una duración de 90 minutos. Se debe observar a los pacientes durante la infusión y durante al menos 90 minutos después de la dosis inicial para detectar la aparición de fiebre, escalofríos u otras reacciones relacionadas con la infusión. Se debe vigilar estrechamente el lugar de la infusión para descubrir una posible infiltración subcutánea durante la administración del fármaco.

Si el paciente toleró bien las infusiones anteriores, las dosis posteriores de Kadcyła pueden administrarse en infusiones de 30 minutos; se observará al paciente durante las infusiones y hasta al menos 30 minutos después de su conclusión.

La velocidad de infusión de Kadcyła debe reducirse, o se interrumpirá la infusión, si el paciente desarrolla síntomas relacionados con la infusión (v. Advertencias y precauciones generales). Se suspenderá Kadcyła en caso de reacciones a la infusión potencialmente mortales.

Dosis retrasadas u omitidas

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se omite una dosis prevista, se debe administrar tan pronto como sea posible; no se esperará hasta el siguiente ciclo previsto. La pauta de administración debe ajustarse para mantener un intervalo de 3 semanas entre las dosis. La infusión puede administrarse a la velocidad que toleró el paciente en la infusión más reciente.

#### Modificaciones de la dosis

El tratamiento de los eventos adversos sintomáticos puede requerir la interrupción temporal, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento con Kadcyła, según las pautas que se presentan en las tablas 1-5 de la IPP del producto versión CDS 6.0 de Agosto de 2015.

La dosis de Kadcyła no debe aumentarse de nuevo después de haber hecho una reducción de la dosis.

#### Pautas posológicas especiales

##### Ancianos

No es necesario ajustar la dosis de Kadcyła en pacientes  $\geq 65$  años.

##### Niños

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Kadcyła en pacientes pediátricos.

##### Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis inicial de Kadcyła en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No hay datos suficientes para saber si puede ser necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave.

##### Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Kadcyła no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. El tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática debe instaurarse con precaución, debido a la conocida hepatotoxicidad observada con Kadcyła

Condición de venta: Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2019017847 con el fin de:

Revocar la Resolución No. 2019017847 del 14 de mayo de 2019 que niega la evaluación farmacológica para los productos Kadcyła polvo para concentrado para solución para infusión 100 mg/vial y Kadcyła polvo para concentrado para solución para infusión 160 mg/vial radicada bajo el No. 20181132848 del 4 de julio de 2018 de conformidad con los argumentos expuestos y en consecuencia se sirvan aprobar la evaluación farmacológica de los productos

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Kadcyla polvo para concentrado para solución para infusión 100 mg/vial y Kadcyla polvo para concentrado para solución para infusión 160 mg/vial.

**CONCEPTO:** Analizada la información presentada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora acepta los argumentos presentados por el interesado en el recurso de reposición y una vez contrastada la información allegada previamente, se concluye que las respuestas son apropiadas frente a los cuestionamientos previos en los aspectos de calidad y por lo tanto se recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:**

Cada vial contiene 100mg de Trastuzumab Emtansina

Cada vial contiene 160mg de Trastuzumab Emtansina

**Forma farmacéutica:** Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

**Indicaciones:**

Cáncer de seno metastásico (MBC)-Kadcyla (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:**

Cáncer de seno metastásico (MBC)-Kadcyla (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

**Precauciones y advertencias:**

**Advertencias y precauciones generales**

Los pacientes tratados con Kadcyla 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 Kadcyla 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 (v. 2.6

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas). 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 (grado 1-4) (v. 2.6 Reacciones adversas). Las elevaciones de las transaminasas fueron transitorias por lo general con elevación máxima en el día 8 después de terapia y recuperación posterior al grado 1 o menos antes del próximo ciclo. También se ha observado un efecto acumulativo de Kadcylla sobre las transaminasas. Los pacientes con transaminasas elevadas mejoraron a 1 grado o normal dentro de 30 días de la última dosis de Kadcylla en la mayoría de los casos. Se han notificado graves trastornos hepato biliares, incluyendo hiperplasia nodular regenerativa (HNR) del hígado y algunas de ellas con un resultado fatal debido a la lesión hepática inducida por fármacos en pacientes tratados con Kadcylla en los estudios clínicos. Los casos observados pueden haber sido confundidos por comorbilidades y/o medicaciones concomitantes con potencial hepatotóxico conocido.

La función hepática debe controlarse antes del inicio del tratamiento y cada dosis de Kadcylla. Las reducciones de dosis o discontinuación por incremento de las transaminasas séricas y bilirrubina total se especifican en la sección 2.2 Posología y forma de administración.

No se ha estudiado Kadcylla en pacientes con 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 Kadcylla en los pacientes con las transaminasas séricas >3 veces el LSN y bilirrubina total concomitante >2 veces el LSN.

En muestras de biopsias hepáticas se han identificado algunos casos de hiperplasia nodular regenerativa (HNR) en pacientes tratados con Kadcylla. 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 y/o cirrosis-como el patrón visto en la exploración de la tomografía computada (CT) del

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**hígado pero con cifras normales de transaminasas y no otras manifestaciones de cirrosis. Ante un diagnóstico de NHR, el tratamiento con Kadcyly ha de suspenderse definitivamente.**

**Kadcyly no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. El tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática debe instaurarse con precaución, debido a la conocida hepatotoxicidad observada con Kadcyly.**

#### **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.**

#### **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.**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### **Trombocitopenia**

Se ha descrito trombocitopenia o disminución del recuento de plaquetas en pacientes tratados con Kadcyta 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.

Se han descrito casos de episodios hemorrágicos con un desenlace fatal. En los ensayos clínicos con Kadcyta se han notificado casos graves de episodios hemorrágicos, incluida hemorragia del SNC; estos acontecimientos adversos no estaban relacionados con la etnia. En algunos de estos casos, los pacientes estaban recibiendo también tratamiento anticoagulante.

Durante el tratamiento con Kadcyta 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 Kadcyta. No se ha estudiado Kadcyta 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 Kadcyta 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 Kadcyta 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 Kadcyta debe suspenderse temporalmente hasta la resolución de los síntomas o hasta que descienda a un grado  $\leq 2$ . Se mantendrá una vigilancia clínica sistemática de signos y síntomas de neurotoxicidad.

### **Extravasación**

En los estudios clínicos con Kadcyta 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 Kadcyta. El lugar de la infusión debe vigilarse estrechamente para detectar si se produce una infiltración subcutánea durante la administración del medicamento.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos de Kadcyta en la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### **Reacciones adversas:**

##### **Ensayos clínicos**

La seguridad de Kadcyly se ha evaluado en más de 1871 pacientes en estudios clínicos. En la Información para rescribir del producto versión 6.0 de Agosto de 2015 página 8 tabla 6 hasta la página 11 tabla 7 se resumen las reacciones adversas (RA) notificadas en relación con el uso de Kadcyly en los estudios clínicos.

#### **Interacciones:**

##### **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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 principalmente por CYP3A4 y, en menor grado, por CYP3A5. DM1 no induce ni inhibe el metabolismo mediado por el citocromo P450 in vitro. La coadministración de Kadcyly con potentes inhibidores de CYP3A exige especial precaución.

**Vía de administración: Infusión intravenosa (I.V.).**

#### **Dosificación y Grupo etario:**

##### **Posología y forma administración**

Para impedir que se produzcan errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Kadcyly (trastuzumab emtansina) y no trastuzumab.

**Kadcyly debe administrarse únicamente bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.**

**Los pacientes tratados con Kadcyly deben presentar un estado tumoral HER2-positivo, definido como una puntuación 3+ en un análisis validado de inmunohistoquímica (IHQ) o un índice  $\geq 2,0$  en un análisis validado de hibridación in situ (ISH).**

**Kadcyly debe ser reconstituido y diluido por un profesional sanitario y administrado en infusión intravenosa (I.V.). (v. Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación). No se debe administrar en inyección I.V. lenta o rápida.**

#### **Pauta posológica**

**La dosis recomendada de Kadcyly es de 3,6 mg/kg administrados en infusión I.V. cada 3 semanas (ciclo de 21 días) hasta la progresión de la enfermedad o hasta la aparición de efectos secundarios inaceptables.**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis inicial se administrará en una infusión I.V. con una duración de 90 minutos. Se debe observar a los pacientes durante la infusión y durante al menos 90 minutos después de la dosis inicial para detectar la aparición de fiebre, escalofríos u otras reacciones relacionadas con la infusión. Se debe vigilar estrechamente el lugar de la infusión para descubrir una posible infiltración subcutánea durante la administración del fármaco.

Si el paciente toleró bien las infusiones anteriores, las dosis posteriores de Kadcylla pueden administrarse en infusiones de 30 minutos; se observará al paciente durante las infusiones y hasta al menos 30 minutos después de su conclusión.

La velocidad de infusión de Kadcylla debe reducirse, o se interrumpirá la infusión, si el paciente desarrolla síntomas relacionados con la infusión (v. Advertencias y precauciones generales). Se suspenderá Kadcylla en caso de reacciones a la infusión potencialmente mortales.

#### **Dosis retrasadas u omitidas**

Si se omite una dosis prevista, se debe administrar tan pronto como sea posible; no se esperará hasta el siguiente ciclo previsto. La pauta de administración debe ajustarse para mantener un intervalo de 3 semanas entre las dosis. La infusión puede administrarse a la velocidad que toleró el paciente en la infusión más reciente.

#### **Modificaciones de la dosis**

El tratamiento de los eventos adversos sintomáticos puede requerir la interrupción temporal, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento con Kadcylla, según las pautas que se presentan en las tablas 1-5 de la IPP del producto versión CDS 6.0 de Agosto de 2015.

La dosis de Kadcylla no debe aumentarse de nuevo después de haber hecho una reducción de la dosis.

#### **Pautas posológicas especiales**

##### **Ancianos**

No es necesario ajustar la dosis de Kadcylla en pacientes  $\geq 65$  años.

##### **Niños**

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Kadcylla en pacientes pediátricos.

#### **Insuficiencia renal**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No es necesario ajustar la dosis inicial de Kadcylla en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No hay datos suficientes para saber si puede ser necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave.

#### Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Kadcylla no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. El tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática debe instaurarse con precaución, debido a la conocida hepatotoxicidad observada con Kadcylla

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

Trastuzumab emtansina. Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable. 20 mg/mL

Cada vial contiene 100mg de Trastuzumab Emtansina

Cada vial contiene 160mg de Trastuzumab Emtansina

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar Inserto allegado mediante radicado No. 20181132848

### 3.6.6 CUROSURF

Expediente : 228028  
Radicado : 20181252727 / 20191103218  
Fecha : 31/05/2019  
Interesado : Amarey Nova Medical S.A.

#### Composición:

Cada vial de 1,5ml contiene fracción fosfolípida de pulmon porcino 120mg

#### Forma farmacéutica:

Suspensión Inyectable

#### Indicaciones:

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento de niños recién nacidos prematuros con síndrome de distrés respiratorio (SDR).  
Profilaxis de niños recién nacidos prematuros con riesgo de SDR.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. No se conocen hasta la fecha contraindicaciones específicas al uso de Curosurf.

Precauciones y advertencias:

Debe prestarse suma atención a los prematuros nacidos después de un período muy prolongado tras la rotura de membranas (mayor de tres semanas) dado que pueden tener algún grado de hipoplasia pulmonar y no responder de forma óptima al surfactante exógeno.

Antes de iniciarse el tratamiento, deben estabilizarse las condiciones generales del recién nacido. También se recomienda corregir la acidosis, hipotensión, anemia, hipoglicemia e hipotermia.

En el caso de reflujo, se debe interrumpir la administración de Curosurf, y si es necesario, la presión del pico inspiratorio en el ventilador debe incrementarse hasta que se elimine la obstrucción del tubo endotraqueal.

Los niños cuyos parámetros ventilatorios se alteran considerablemente durante o inmediatamente después de la instilación pueden tener una obstrucción mucosa en el tubo endotraqueal, particularmente si las secreciones pulmonares eran abundantes antes de la administración del fármaco.

La succión antes de la instilación puede reducir la probabilidad que el moco obstruya el tubo endotraqueal. Si se sospecha una obstrucción mucosa del tubo endotraqueal y con la succión no logra eliminarse, el tubo endotraqueal debe ser sustituido inmediatamente.

Sin embargo, la aspiración de las secreciones traqueales no se recomienda hasta pasadas 6 horas tras la administración, a excepción de circunstancias que comporten un riesgo vital.

En el caso de episodios de bradicardia, hipotensión y reducción de la saturación de oxígeno debe interrumpirse la administración de Curosurf así como establecerse e implementarse medidas idóneas para normalizar la frecuencia cardíaca. Una vez lograda la estabilización, el niño puede ser tratado nuevamente con una monitorización adecuada de las constantes vitales.

Tras la administración del medicamento la distensibilidad pulmonar puede mejorar rápidamente, requiriéndose una rápida reducción del pico de presión inspiratoria sin esperar una confirmación del análisis de los gases hemáticos.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La mejora del intercambio gaseoso alveolar puede provocar un rápido incremento de la concentración de oxígeno arterial, por lo que se deberá ajustar rápidamente la concentración de oxígeno inspirado para evitar la hiperoxia. Con el objeto de mantener niveles adecuados de oxígeno en la sangre, además de realizar un análisis periódico de gases sanguíneos se recomienda la continua monitorización transcutánea del PaO<sub>2</sub> o de la saturación de oxígeno.

La ventilación a presión positiva continua por vía nasal (nCPAP) puede ser usada en la terapia de mantenimiento de los recién nacidos tratados con surfactante, pero sólo en unidades equipadas a tal efecto.

Los recién nacidos tratados con surfactante deben ser cuidadosamente monitorizados en relación a los síntomas de infección. A los primeros signos de infección, al niño se le debe administrar una terapia antibiótica adecuada.

En los casos de respuesta insatisfactoria al tratamiento con Curosurf o de rápida recaída, antes de la administración de la siguiente dosis es aconsejable considerar la posibilidad de otras complicaciones de inmadurez como persistencia del ducto de Botallo abierto u otras afecciones pulmonares, como la neumonía.

Debe prestarse suma atención a los prematuros nacidos después de un período muy prolongado tras la rotura de membranas (mayor de tres semanas) dado que pueden tener algún grado de hipoplasia pulmonar y no responder de forma óptima al surfactante exógeno.

Es posible que la administración del surfactante disminuya la gravedad del SDR pero no elimina totalmente la mortalidad y morbilidad asociadas a la prematuridad, ya que los recién nacidos prematuros pueden tener otras complicaciones asociadas a su inmadurez. Tras la administración de Curosurf se ha detectado una depresión transitoria de la actividad eléctrica cerebral de 2 a 10 minutos de duración. Esto se ha observado en un único estudio, por lo que su impacto no está claro.

Se recomienda efectuar la profilaxis con surfactante en estructuras donde sea posible la terapia intensiva neonatal con monitorización y cuidados continuos, ateniéndose a las siguientes indicaciones:

- a) En casi todos los recién nacidos de edad gestacional inferior a las 27 semanas, la profilaxis debe efectuarse dentro de los primeros 15 minutos de vida;
- b) En los recién nacidos de edad gestacional entre 26 y 30 semanas, la profilaxis debe considerarse si se requiere la intubación en la sala de parto o si la madre no recibió profilaxis

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con corticosteroides; en cambio, si fue realizado el tratamiento profiláctico materno con esteroides el surfactante debe administrarse sólo en caso de SDR;

c) En base a otros factores de riesgo, la profilaxis debe considerarse en los recién nacidos prematuros cuando se presenta una de las siguientes condiciones: asfixia perinatal, diabetes materna, embarazos múltiples, sexo masculino, antecedentes de SDR y parto cesáreo.

En los demás recién nacidos prematuros se recomienda la administración precoz del surfactante a los primeros signos de SDR.

No hay información disponible sobre los efectos de dosis iniciales distintas a 100 ó 200 mg/kg, la administración más frecuente (intervalos inferiores a las 12 horas) o la administración de Curosurf iniciada 15 horas más tarde del diagnóstico de SDR.

No ha sido estudiada la administración de Curosurf en recién nacidos prematuros con hipotensión grave.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas observadas durante el tratamiento en ensayos clínicos y aquellas recogidas con la experiencia de la post-comercialización, se enumeran a continuación en la tabla según la Clasificación por órganos y Sistemas (con la terminología MedDRA) y según los siguientes intervalos de frecuencia: muy frecuentes ( $\sim 1/10$ ); frecuentes ( $\sim 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); no conocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por Órganos y Sistemas según MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	<b>Sepsis</b>	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Hemorragia intracraneal	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Bradicardia	Rara
Trastornos vasculares	Hipotensión	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Displasia broncopulmonar	Rara
	Pneumotórax	Poco frecuente
	Hemorragia pulmonar	Rara
	Hiperoxia	No conocida
	Cianosis neonatal	No conocida
Exploraciones complementarias	Apnea	No conocida
	Reducción de la saturación de oxígeno	Rara
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Electroencefalograma anormal	No conocida
	Complicación de intubación endotraqueal	No conocida

La apnea y la sepsis pueden ocurrir como consecuencia de la inmadurez de los recién nacidos prematuros.

La incidencia de hemorragias intracraneales tras la instilación de Curosurf está asociada con la reducción de tensión arterial media y picos tempranos en la oxigenación arterial (PaO<sub>2</sub>).

Se recomienda el ajuste inmediato del respirador tras la instilación para evitar picos altos de PaO<sub>2</sub>.

En los estudios clínicos llevados a cabo hasta la fecha en recién nacidos tratados con Curosurf (al igual que con otros surfactantes) se ha registrado una mayor incidencia en la persistencia del dueto de Botallo abierto.

Se ha observado la formación de anticuerpos contra los componentes proteicos de Curosurf, pero sin evidencia de relevancia clínica hasta la fecha.

Los recién nacidos prematuros tienen una incidencia relativamente alta de hemorragia cerebral e isquemia cerebral, notificada como leucomalacia periventricular y anomalías hemodinámicas, así como persistencia del dueto de Botallo abierto y de circulación fetal no obstante los cuidados intensivos. Estos niños corren también un alto riesgo de desarrollar infecciones como neumonía y bacteriemia (o septicemia). Durante el periodo perinatal también pueden manifestarse convulsiones. Los recién nacidos prematuros comúnmente desarrollan también trastornos hematológicos y alteraciones electrolíticas que pueden empeorar por enfermedades graves y la ventilación mecánica. Otras posibles complicaciones

Acta No. 13 de 2019 SEMNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



directamente relacionadas con la gravedad de la enfermedad y el uso de ventilación mecánica necesaria para la reoxigenación, que pueden aparecer en los prematuros son: pneumotórax, enfisema pulmonar intersticial y hemorragia pulmonar. Finalmente, el uso prolongado de altas concentraciones de oxígeno y ventilación mecánica están asociados con el desarrollo de displasia broncopulmonar y retinopatía de prematuridad.

La observancia de las instrucciones incluidas en el prospecto reduce el riesgo de reacciones adversas. Si alguna de estas reacciones adversas se agrava o se notan efectos adversos no mencionados en este prospecto, consulte al médico o al farmacéutico.

**Interacciones:**

Informe a su médico o farmacéutico si ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta médica.

No se cuenta con interacciones conocidas.

Vía de administración: Intratraqueal

**Dosificación y Grupo etario:**

Posología y forma de administración

Curosurf debe ser administrado sólo en ámbito hospitalario, por personales médicos capacitados y con experiencia en terapia intensiva de recién nacidos prematuros, teniendo a disposición instrumentos adecuados para la ventilación y monitorización de recién nacidos con SOR.

**Tratamiento:** Como dosis de carga se recomienda una administración en bolo de 100-200 mg/Kg (1,25 -2,5 ml/kg) de peso corpóreo. Pueden administrarse dosis adicionales de 100 mg/kg cada una a intervalos mínimos de 12 horas en los recién nacidos que sigan requiriendo ventilación asistida y oxígeno suplementario (dosis máxima total: 300-400 mg/kg).

Una vez realizado el diagnóstico de SOR, es recomendable iniciar el tratamiento lo antes posible.

**Profilaxis:** Administrar 100-200 mg/Kg (1,25-2,5 ml/kg) de peso corpóreo dentro de los primeros 15 minutos de vida. Pueden administrarse dosis adicionales de 100 mg/kg cada una a las 6-12 horas después de la primera dosis y luego a intervalos de 12 horas en caso de SOR que requiera ventilación asistida (dosis máxima total: 300-400 mg/kg).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019004471 emitido mediante Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.5, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181252727
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181252727

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.5., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio de los productos de la referencia, únicamente con la siguiente información:

**Composición:**

Cada vial de 1,5ml contiene fracción fosfolípida de pulmon porcino 120mg

**Forma farmacéutica:**

Suspensión Inyectable

**Indicaciones:**

Tratamiento de niños recién nacidos prematuros con síndrome de distrés respiratorio (SDR). Profilaxis de niños recién nacidos prematuros con riesgo de SDR.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. No se conocen hasta la fecha contraindicaciones específicas al uso de Curosurf.

**Precauciones y advertencias:**

Debe prestarse suma atención a los prematuros nacidos después de un período muy prolongado tras la rotura de membranas (mayor de tres semanas) dado que pueden tener algún grado de hipoplasia pulmonar y no responder de forma óptima al surfactante exógeno.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antes de iniciarse el tratamiento, deben estabilizarse las condiciones generales del recién nacido. También se recomienda corregir la acidosis, hipotensión, anemia, hipoglicemia e hipotermia.

En el caso de reflujo, se debe interrumpir la administración de Curosurf, y si es necesario, la presión del pico inspiratorio en el ventilador debe incrementarse hasta que se elimine la obstrucción del tubo endotraqueal.

Los niños cuyos parámetros ventilatorios se alteran considerablemente durante o inmediatamente después de la instilación pueden tener una obstrucción mucosa en el tubo endotraqueal, particularmente si las secreciones pulmonares eran abundantes antes de la administración del fármaco.

La succión antes de la instilación puede reducir la probabilidad que el moco obstruya el tubo endotraqueal. Si se sospecha una obstrucción mucosa del tubo endotraqueal y con la succión no logra eliminarse, el tubo endotraqueal debe ser sustituido inmediatamente.

Sin embargo, la aspiración de las secreciones traqueales no se recomienda hasta pasadas 6 horas tras la administración, a excepción de circunstancias que comporten un riesgo vital.

En el caso de episodios de bradicardia, hipotensión y reducción de la saturación de oxígeno debe interrumpirse la administración de Curosurf así como establecerse e implementarse medidas idóneas para normalizar la frecuencia cardíaca. Una vez lograda la estabilización, el niño puede ser tratado nuevamente con una monitorización adecuada de las constantes vitales.

Tras la administración del medicamento la distensibilidad pulmonar puede mejorar rápidamente, requiriéndose una rápida reducción del pico de presión inspiratoria sin esperar una confirmación del análisis de los gases hemáticos.

La mejora del intercambio gaseoso alveolar puede provocar un rápido incremento de la concentración de oxígeno arterial, por lo que se deberá ajustar rápidamente la concentración de oxígeno inspirado para evitar la hiperoxia. Con el objeto de mantener niveles adecuados de oxígeno en la sangre, además de realizar un análisis periódico de gases sanguíneos se recomienda la continua monitorización transcutánea del PaO<sub>2</sub> o de la saturación de oxígeno.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La ventilación a presión positiva continua por vía nasal (nCPAP) puede ser usada en la terapia de mantenimiento de los recién nacidos tratados con surfactante, pero sólo en unidades equipadas a tal efecto.

Los recién nacidos tratados con surfactante deben ser cuidadosamente monitorizados en relación a los síntomas de infección. A los primeros signos de infección, al niño se le debe administrar una terapia antibiótica adecuada.

En los casos de respuesta insatisfactoria al tratamiento con Curosurf o de rápida recaída, antes de la administración de la siguiente dosis es aconsejable considerar la posibilidad de otras complicaciones de inmadurez como persistencia del ducto de Botallo abierto u otras afecciones pulmonares, como la neumonía.

Debe prestarse suma atención a los prematuros nacidos después de un período muy prolongado tras la rotura de membranas (mayor de tres semanas) dado que pueden tener algún grado de hipoplasia pulmonar y no responder de forma óptima al surfactante exógeno.

Es posible que la administración del surfactante disminuya la gravedad del SDR pero no elimina totalmente la mortalidad y morbilidad asociadas a la prematuridad, ya que los recién nacidos prematuros pueden tener otras complicaciones asociadas a su inmadurez. Tras la administración de Curosurf se ha detectado una depresión transitoria de la actividad eléctrica cerebral de 2 a 10 minutos de duración. Esto se ha observado en un único estudio, por lo que su impacto no está claro.

Se recomienda efectuar la profilaxis con surfactante en estructuras donde sea posible la terapia intensiva neonatal con monitorización y cuidados continuos, ateniéndose a las siguientes indicaciones:

- a) En casi todos los recién nacidos de edad gestacional inferior a las 27 semanas, la profilaxis debe efectuarse dentro de los primeros 15 minutos de vida;
- b) En los recién nacidos de edad gestacional entre 26 y 30 semanas, la profilaxis debe considerarse si se requiere la intubación en la sala de parto o si la madre no recibió profilaxis con corticosteroides; en cambio, si fue realizado el tratamiento profiláctico materno con esteroides el surfactante debe administrarse sólo en caso de SDR;
- c) En base a otros factores de riesgo, la profilaxis debe considerarse en los recién nacidos prematuros cuando se presenta una de las siguientes condiciones: asfixia perinatal, diabetes materna, embarazos múltiples, sexo masculino, antecedentes de SDR y parto cesáreo.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los demás recién nacidos prematuros se recomienda la administración precoz del surfactante a los primeros signos de SDR.

No hay información disponible sobre los efectos de dosis iniciales distintas a 100 ó 200 mg/kg, la administración más frecuente (intervalos inferiores a las 12 horas) o la administración de Curosurf iniciada 15 horas más tarde del diagnóstico de SDR.

No ha sido estudiada la administración de Curosurf en recién nacidos prematuros con hipotensión grave.

**Reacciones adversas:**

Las reacciones adversas observadas durante el tratamiento en ensayos clínicos y aquellas recogidas con la experiencia de la post-comercialización, se enumeran a continuación en la tabla según la Clasificación por órganos y Sistemas (con la terminología MedDRA) y según los siguientes intervalos de frecuencia: muy frecuentes (~1/10); frecuentes (~1/100 a <1/10); poco frecuentes (1/1.000 a <1/100); raras (1/10.000 a <1/11.000); muy raras (<1/110.000); no conocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por Órganos y Sistemas según MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	<b>Sepsis</b>	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Hemorragia intracraneal	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Bradicardia	Rara
Trastornos vasculares	Hipotensión	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Displasia broncopulmonar	Rara
	Pneumotórax	Poco frecuente
	Hemorragia pulmonar	Rara
	Hiperoxia	No conocida
	Cianosis neonatal	No conocida
Exploraciones complementarias	Apnea	No conocida
	Reducción de la saturación de oxígeno	Rara
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Electroencefalograma anormal	No conocida
	Complicación de intubación endotraqueal	No conocida

La apnea y la sepsis pueden ocurrir como consecuencia de la inmadurez de los recién nacidos prematuros.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La incidencia de hemorragias intracraneales tras la instilación de Curosurf está asociada con la reducción de tensión arterial media y picos tempranos en la oxigenación arterial (PaO<sub>2</sub>).

Se recomienda el ajuste inmediato del respirador tras la instilación para evitar picos altos de PaO<sub>2</sub>.

En los estudios clínicos llevados a cabo hasta la fecha en recién nacidos tratados con Curosurf (al igual que con otros surfactantes) se ha registrado una mayor incidencia en la persistencia del ducto de Botallo abierto.

Se ha observado la formación de anticuerpos contra los componentes proteicos de Curosurf, pero sin evidencia de relevancia clínica hasta la fecha.

Los recién nacidos prematuros tienen una incidencia relativamente alta de hemorragia cerebral e isquemia cerebral, notificada como leucomalacia periventricular y anomalías hemodinámicas, así como persistencia del ducto de Botallo abierto y de circulación fetal no obstante los cuidados intensivos. Estos niños corren también un alto riesgo de desarrollar infecciones como neumonía y bacteriemia (o septicemia). Durante el periodo perinatal también pueden manifestarse convulsiones. Los recién nacidos prematuros comúnmente desarrollan también trastornos hematológicos y alteraciones electrolíticas que pueden empeorar por enfermedades graves y la ventilación mecánica. Otras posibles complicaciones directamente relacionadas con la gravedad de la enfermedad y el uso de ventilación mecánica necesaria para la reoxigenación, que pueden aparecer en los prematuros son: pneumotórax, enfisema pulmonar intersticial y hemorragia pulmonar. Finalmente, el uso prolongado de altas concentraciones de oxígeno y ventilación mecánica están asociados con el desarrollo de displasia broncopulmonar y retinopatía de prematuridad.

La observancia de las instrucciones incluidas en el prospecto reduce el riesgo de reacciones adversas. Si alguna de estas reacciones adversas se agrava o se notan efectos adversos no mencionados en este prospecto, consulte al médico o al farmacéutico.

#### **Interacciones:**

Informe a su médico o farmacéutico si ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta médica.

No se cuenta con interacciones conocidas.

#### **Vía de administración: Intratraqueal**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Dosificación y Grupo etario:**

**Posología y forma de administración**

Curosurf debe ser administrado sólo en ámbito hospitalario, por personales médicos capacitados y con experiencia en terapia intensiva de recién nacidos prematuros, teniendo a disposición instrumentos adecuados para la ventilación y monitorización de recién nacidos con SOR.

**Tratamiento:** Como dosis de carga se recomienda una administración en bolo de 100-200 mg/Kg (1,25 -2,5 ml/kg) de peso corpóreo. Pueden administrarse dosis adicionales de 100 mg/kg cada una a intervalos mínimos de 12 horas en los recién nacidos que sigan requiriendo ventilación asistida y oxígeno suplementario (dosis máxima total: 300-400 mg/kg).

Una vez realizado el diagnóstico de SOR, es recomendable iniciar el tratamiento lo antes posible.

**Profilaxis:** Administrar 100-200 mg/Kg (1,25-2,5 ml/kg) de peso corpóreo dentro de los primeros 15 minutos de vida. Pueden administrarse dosis adicionales de 100 mg/kg cada una a las 6-12 horas después de la primera dosis y luego a intervalos de 12 horas en caso de SOR que requiera ventilación asistida (dosis máxima total: 300-400 mg/kg).

**Condición de venta:** Venta con fórmula médica

**Norma Farmacológica:** 16.7.0.0.N10

**Fracción fosfolípida de pulmon porcino. Suspensión Inyectable. 120 mg/1.5 mL**

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto allegado mediante radicado No. 20181252727 y la Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181252727

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 3 del producto Curosurf.

**3.6.7 TYSABRI®**

Expediente : 20006016  
Radicado : 20191103305

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 31/05/2019  
Interesado : Biib Colombia S.A.S.

Composición:  
Cada mL contiene 20mg de Natalizumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para perfusión

Indicaciones:

Tysabri® está indicado como tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia en adultos con esclerosis múltiple (EM) remitente recurrente altamente activa para los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con al menos un tratamiento completo y adecuado con una terapia modificadora de la enfermedad (TME)
- Pacientes con EM grave de evolución rápida definida por 2 ó más recaídas incapacitantes en un año, y con 1 ó más lesiones reforzadas con Gd en la RM cerebral o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al natalizumab o a alguno de los excipientes.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).
- Pacientes con un riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluidos los pacientes inmunodeprimidos (como los que están recibiendo tratamientos inmunodepresores o los que presentan inmunodepresión por tratamientos previos).
- En combinación con otros tratamientos modificadores de la enfermedad.
- Neoplasias malignas activas conocidas, excepto pacientes con carcinoma basocelular de la piel.

Precauciones y advertencias:

- Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)
- LMP y SIRI (síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica)
- Infecciones incluyendo otras infecciones oportunistas
- Hipersensibilidad
- Tratamiento concomitante con inmunodepresores
- Tratamiento previo con terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras
- Inmunogenicidad
- Eventos hepáticos
- Interrupción del tratamiento con Tysabri®
- Contenido de sodio en Tysabri®

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia del médico y personal especializado.

#### Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

El uso de Tysabri® se ha asociado a un incremento del riesgo de LMP, una infección oportunista causada por el virus JC (VJC) que puede ser mortal o producir discapacidad grave. Debido al aumento del riesgo de LMP, los beneficios y riesgos del tratamiento con Tysabri®, deben ser reconsiderados en cada caso por el médico especialista y el paciente. Los pacientes deben ser monitoreados en intervalos regulares durante el tratamiento y deben ser instruidos, junto con las personas a cargo de su cuidado, sobre los signos y síntomas tempranos de la LMP. El virus JC también causa neuropatía de células granulares asociado al virus JC (GCN, por sus siglas en inglés), que se ha reportado en pacientes tratados con Tysabri®. Los síntomas de la GNC son similares a los síntomas de la LMP (es decir, síndrome cerebeloso).

Los factores de riesgo citados a continuación se asocian a un aumento del riesgo de LMP.

- Presencia de anticuerpos anti-VJC
- Duración del tratamiento, especialmente mayor de 2 años. Uso de inmunosupresores previo al tratamiento con Tysabri®.

Los pacientes que tienen anticuerpos anti-VJC positivos tienen un mayor riesgo de sufrir LMP en comparación con los pacientes que tienen anticuerpos anti-VJC negativos. Los pacientes que presentan los tres factores de riesgo para LMP (es decir, los que tienen anticuerpos anti-VJC positivos y han recibido más de 2 años de tratamiento con Tysabri® y han recibido tratamiento inmunosupresor previo) tienen un riesgo significativamente mayor de sufrir LMP.

En los pacientes tratados con Tysabri® que son positivos para anticuerpos anti-VJC y que no utilizaron inmunosupresores anteriormente, el grado de respuesta de anticuerpos anti VJC (índice) está asociado con grado de riesgo para presentar LMP.

En pacientes que se considera en riesgo alto, el tratamiento con Tysabri® debe continuar solamente si los beneficios sobrepasan los riesgos. Para conocer el cálculo del riesgo de LMP en los diferentes subgrupos de paciente, favor de referirse a la Guía de información y de manejo para el médico.

#### Prueba de anticuerpos anti-VJC

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La determinación de anticuerpos anti-VJC, proporciona información útil para estratificar el riesgo del tratamiento con Tysabri®. Se recomienda determinar en suero los anticuerpos anti-VJC antes de iniciar el tratamiento con Tysabri® o en los pacientes en tratamiento con Tysabri® cuando no se conozca el estado de anticuerpos. Incluso los pacientes negativos para anticuerpos anti-VJC pueden estar en riesgo de LMP debido a una infección nueva del virus JCV, estado de anticuerpos fluctuante o resultados falsos negativos. Se recomienda repetir la determinación cada 6 meses en los pacientes con anticuerpos anti-VJC negativos. También se recomienda repetir la determinación en los pacientes con índices bajos que no tienen historia de uso previo de inmunosupresores cada 6 meses una vez que llegan a los 2 años de tratamiento.

Debe hacerse serología para anticuerpos anti-JCV antes del tratamiento y después del tratamiento, para los que son sero negativos o tienen títulos bajos

El análisis de anticuerpos anti-VJC (ELISA) no debe utilizarse para diagnosticar LMP. La realización de la plasmaféresis o el uso de inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) pueden afectar significativamente la interpretación de las pruebas de anticuerpos séricos anti VJC No debe realizarse análisis de anticuerpos anti-VJC durante un mínimo de dos semanas después de la plasmaféresis, debido a la eliminación de los anticuerpos del suero ni en los siguientes 6 meses del uso de IgIV (es decir, 6 meses ó 5 veces la vida media de las inmunoglobulinas).

Para obtener mayor información sobre la realización de las determinaciones de anticuerpos anti-VJC, refiérase a las Guías de información y manejo para el médico.

#### Detección de LMP mediante RM

Antes de iniciar el tratamiento con Tysabri® se debe disponer de una imagen reciente (normalmente de menos de 3 meses) de resonancia magnética (RM) como referencia y repetirla cuando menos una vez al año para actualizar esta referencia.

Se debe considerar realizar las RM más frecuentemente (por ejemplo cada 3 a 6 meses) utilizando un protocolo abreviado en los pacientes con riesgo alto de LMP. Estos incluyen:

- Pacientes que tienen los 3 factores de riesgo de LMP (es decir, anticuerpos anti-VJC y han recibido tratamiento por más de 2 años y tienen historia de tratamiento previo con inmunosupresores)

ó

- Pacientes que tienen un índice alto de anticuerpos anti-VJC que han recibido Tysabri® por más de 2 años y no tienen historia de tratamiento previo con inmunosupresores

La evidencia actual sugiere que el riesgo de LMP es bajo con un índice igual o menor de 0.9 y aumentos substancialmente mayores de 1.5 en pacientes que han sido tratados con Tysabri® por más de 2 años.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han realizado estudios para evaluar la eficacia y la seguridad de Tysabri® cuando se cambia a los pacientes de terapias modificadoras de la enfermedad con efecto inmunosupresor. No se sabe si los pacientes que cambian de estas terapias a Tysabri® tengan un riesgo elevado de LMP, por lo tanto, se debe vigilar a estos pacientes más frecuentemente (es decir, de manera similar a los pacientes que cambia de inmunosupresores a Tysabri®).

Debe considerarse a la LMP en el diagnóstico diferencial en cualquier paciente con esclerosis múltiple tratado con Tysabri® y que presenta síntomas neurológicos y/o lesiones cerebrales nuevas en la RM. Se han reportado casos de LMP asintomáticos en base a la RM y en el resultado positivo para ADN del VJC en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

Los médicos deben referirse a la Guía de información y manejo para el médico para obtener más información sobre el manejo del riesgo de LMP en los pacientes tratados con Tysabri®.

Si se sospecha la existencia de LMP, deberá interrumpirse la administración hasta que se haya descartado una LMP.

El médico deberá evaluar al paciente para determinar si los síntomas son indicativos de disfunción neurológica y, si es así, si estos síntomas son típicos de la EM o posiblemente indicativos de LMP o GCN. Si existen dudas, deberá considerarse la posibilidad de realizar nuevas pruebas, incluyendo una RM preferentemente con contraste (en comparación con el estudio realizado antes del tratamiento), un análisis del LCR para detectar ADN del virus JC y nuevas evaluaciones neurológicas como se describe en la Guía de información y manejo para el médico. Una vez que el médico haya descartado una LMP y/o GNC (si es necesario, mediante la repetición de investigaciones clínicas, imágenes y/o pruebas de laboratorio, si la sospecha clínica continúa), podrá reanudarse la administración de Tysabri®.

El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP o GCN que el paciente puede no advertir (por ejemplo, síntomas cognitivos, psiquiátricos o síndrome cerebeloso). Hay que recomendar también a los pacientes que informen a su pareja o las personas a cargo de su cuidado acerca de su tratamiento, ya que ellos pueden observar síntomas que el paciente no advierte.

Se han notificado casos de LMP tras la suspensión de Tysabri® en pacientes que no tenían hallazgos sugerentes de LMP en el momento de la suspensión. Los pacientes y los médicos deben continuar el mismo protocolo de monitoreo y permanecer atentos a la aparición de signos o síntomas nuevos que puedan sugerir una LMP durante unos seis meses después de la suspensión de Tysabri®.

Si un paciente desarrolla LMP, deberá suspenderse permanentemente la administración de Tysabri®.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Después de la reconstitución del sistema inmune en pacientes inmunodeprimidos con LMP, se ha observado una mejoría.

#### LMP y síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (SIRI)

El SIRI ocurre en casi todos los pacientes con LMP que reciben Tysabri® después de la interrupción de la administración de Tysabri® o su eliminación, por ejemplo, mediante plasmaféresis. El SIRI parece ser debido a la reconstitución de la respuesta inmune en pacientes con LMP, que puede originar complicaciones neurológicas graves y puede ser mortal. Los pacientes deben mantenerse bajo observación para detectar la aparición del SIRI, lo cual puede ocurrir desde unos días hasta varias semanas después de la plasmaféresis en pacientes con LMP tratados con Tysabri®, y recibir el tratamiento adecuado de la inflamación asociada durante la recuperación de la LMP ver la Guía de información y manejo para el médico).

#### Infecciones incluyendo otras infecciones oportunistas

Aunque se han comunicado otras infecciones oportunistas con el uso de Tysabri®, principalmente en pacientes con enfermedad de Crohn inmunodeprimidos o con enfermedades concomitantes importantes, actualmente no puede descartarse un aumento del riesgo de otras infecciones oportunistas con el uso de Tysabri® en pacientes que no sufran estas enfermedades concomitantes. Se han detectado también infecciones oportunistas en pacientes con EM tratados con Tysabri® en monoterapia.

Tysabri® aumenta el riesgo de desarrollar encefalitis y meningitis causadas por los virus del herpes simple y varicela zoster. Se han reportado casos graves, que amenazan la vida y algunas veces fatales en la experiencia de postcomercialización en pacientes con esclerosis múltiple que reciben TYSABR®. Si se presenta encefalitis o meningitis, se debe discontinuar el tratamiento con Tysabri® y debe administrarse el tratamiento apropiado para la encefalitis o la meningitis.

La necrosis retiniana aguda (NRA) es una infección viral rara y fulminante de la retina causada por virus de la familia del virus del herpes (por ejemplo, varicela zoster). Se ha observado NRA en pacientes tratados con Tysabri®, y puede causar ceguera. Los pacientes que presentan síntomas oculares como disminución de la agudeza visual, eritema y dolor ocular deben ser referidos para realizarles un examen de la retina en busca de NRA. Después del diagnóstico clínico de NRA, se debe considerar la discontinuación de Tysabri® en estos pacientes.

Los médicos deben tener en cuenta la posibilidad de que aparezcan otras infecciones oportunistas durante el tratamiento con Tysabri®, y deberán incluirlas en el diagnóstico diferencial de las infecciones que se desarrollen en pacientes tratados con Tysabri®. Si se

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sospecha una infección oportunista, debe interrumpirse la administración de Tysabri® hasta que puedan descartarse dichas infecciones por medio de nuevas evaluaciones.

Si algún paciente tratado con Tysabri® presenta una infección oportunista, deberá suspenderse permanentemente la administración de Tysabri®.

#### Guía educativa

Todos los médicos que tengan intención de prescribir Tysabri® deben estar seguros y garantizar que están familiarizados con la Guía de información y manejo para el médico.

Los médicos deben informar al paciente de los efectos beneficiosos y los riesgos del tratamiento con Tysabri® y proporcionarle una tarjeta de alerta para el paciente. Hay que indicar a los pacientes que si contraen alguna infección deben informar a su médico de que están siendo tratados con Tysabri®.

Los médicos deben aconsejar a los pacientes sobre la importancia de no interrumpir el tratamiento, sobre todo en los primeros meses.

#### Hipersensibilidad

Se han asociado reacciones de hipersensibilidad a Tysabri®, incluidas reacciones sistémicas graves. Generalmente, estas reacciones se produjeron durante la infusión/perfusión o en el curso de la hora siguiente. El riesgo de hipersensibilidad fue mayor con las primeras infusiones y en los pacientes expuestos nuevamente a Tysabri® después de una breve exposición inicial (una o dos infusiones) y un periodo prolongado (tres meses o más) sin tratamiento. Sin embargo, debe considerarse el riesgo de reacciones de hipersensibilidad en cada infusión/perfusión administrada.

Los pacientes deben mantenerse en observación durante la infusión/perfusión y durante la hora siguiente. Debe disponerse de los recursos necesarios para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad.

Ante los primeros signos o síntomas de hipersensibilidad, debe interrumpirse la administración de Tysabri® e iniciarse un tratamiento adecuado.

Deberá suspenderse permanentemente el tratamiento con Tysabri® a los pacientes que hayan experimentado una reacción de hipersensibilidad.

#### Tratamiento concomitante con inmunodepresores

No se han establecido plenamente la seguridad y la eficacia de Tysabri® en combinación con otros tratamientos inmunodepresores o antineoplásicos. El uso concomitante de Tysabri® con estos fármacos puede incrementar el riesgo de infecciones, incluidas las infecciones oportunistas, por lo que está contraindicado.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios clínicos de fase 3 de EM, el tratamiento concomitante de las recaídas con corticoides durante ciclos cortos no se asoció a un incremento de la frecuencia de infecciones. Pueden utilizarse ciclos cortos de corticosteroides en combinación con Tysabri®.

#### Tratamiento previo con terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras

Los pacientes con historia de tratamiento con medicamentos inmunosupresores tienen un riesgo elevado de LMP. No se han realizado estudios para evaluar la eficacia y la seguridad de Tysabri® cuando se cambia a los pacientes de una terapia modificadora de la enfermedad con efecto inmunosupresor. No se sabe si los pacientes que cambia de estas terapias a Tysabri® tiene un riesgo elevado de LMP, por lo tanto, estos pacientes deben ser vigilados frecuentemente (es decir, de manera similar a los pacientes que cambian de inmunosupresores a Tysabri®, ver Detección de LMP mediante RM).

Se debe tener precaución con los pacientes que previamente hayan recibido inmunosupresores para permitir que tengan tiempo suficiente para la recuperación de su función inmune. Los médicos deben evaluar cada caso para determinar si existe evidencia de un estado de inmunocompromiso antes del inicio del tratamiento con Tysabri®.

Cuando se cambie a los pacientes de otra terapia modificadora de la enfermedad a Tysabri®, se deberá considerar la vida media y el mecanismo de acción del otro medicamento para evitar algún efecto inmune adicional minimizando, al mismo tiempo, el riesgo de reactivación de la enfermedad. Se recomienda realizar una biometría hemática completa (que incluya los linfocitos) antes de iniciar Tysabri® para asegurarse que los efectos inmunes del tratamiento previo (es decir, citopenia) se hayan resuelto.

Los pacientes pueden cambiar directamente del interferón beta o acetato de glatirámico a Tysabri® siempre y cuando no haya ningún signo de anomalías relevantes relacionadas al tratamiento, por ejemplo, neutropenia y linfopenia.

Cuando los pacientes cambien directamente de dimetilfumarato a Tysabri®, el periodo de lavado debe ser suficiente para que la cuenta de linfocitos se recupere antes de iniciar el tratamiento con Tysabri®.

Después de uno a dos meses de la discontinuación del tratamiento con fingolimod, las cuentas linfocitarias regresan progresivamente al intervalo normal. El periodo de lavado debe ser suficiente como para que la cuenta linfocitaria se recupere antes del inicio del tratamiento con Tysabri®.

La teriflunomida se elimina lentamente del plasma. Sin ningún procedimiento de eliminación acelerada, la depuración de teriflunomida del plasma puede tardar de unos meses hasta 2 años. Se recomienda realizar un procedimiento de eliminación acelerada, conforme a la información para prescribir de la teriflunomida. Alternativamente, el periodo de lavado no

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



deberá ser menor de 3.5 meses. Se debe tener precaución con los efectos inmunológicos concomitantes cuando se cambie a los pacientes en tratamiento con teriflunomida a Tysabri®.

Alemtuzumab tiene efectos inmunosupresores severos y prologados. Debido a que no se conoce la duración real de estos efectos, no se recomienda iniciar tratamiento con Tysabri® después del uso de alemtuzumab, a menos que los beneficios superen claramente los riesgos del paciente individual, ya que actualmente no se tiene evidencia de uso sobre este cambio de tratamiento.

#### Inmunogenicidad

Los agravamientos de la enfermedad o los eventos relacionados con la infusión/perfusión pueden indicar la formación de anticuerpos contra natalizumab. En estos casos, hay que evaluar la presencia de anticuerpos y, si éstos siguen siendo positivos en una prueba de confirmación al cabo de 6 semanas, debe interrumpirse el tratamiento, ya que los anticuerpos persistentes se asocian con una reducción importante de la eficacia de Tysabri® y un aumento de la incidencia de reacciones de hipersensibilidad.

Como los pacientes que han recibido una breve exposición inicial a Tysabri® y que después han permanecido durante un periodo prolongado sin tratamiento tienen un mayor riesgo de desarrollar anticuerpos anti-natalizumab y/o hipersensibilidad tras la re-administración, hay que evaluar la presencia de anticuerpos y, de seguir siendo positivos en una prueba de confirmación al cabo de 6 semanas, el tratamiento con Tysabri® no se debe reanudar.

#### Eventos hepáticos

Se han reportado reacciones adversas graves espontáneas de daño hepático durante la fase de post-comercialización. Estas lesiones hepáticas pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento, incluso después de la primera dosis. En algunos casos, la reacción volvió a repetirse cuando se re-administró Tysabri®. Algunos pacientes con antecedentes médicos de pruebas hepáticas anormales han experimentado una exacerbación de las pruebas hepáticas anormales, al administrárseles Tysabri®. Se debe vigilar la función hepática según corresponda y hay que indicarles que contacten a su médico en caso de presentar signos y síntomas sugestivos de lesión hepática, tales como ictericia y vómitos. En caso de lesión hepática significativa Tysabri® debe suspenderse.

#### Interrupción del tratamiento con Tysabri®

Si se toma la decisión de detener el tratamiento con natalizumab, el médico deberá tener en cuenta que natalizumab permanece en la sangre y que tiene efectos farmacodinámicos (por ejemplo, aumento de la cuenta de linfocitos) durante aproximadamente 12 semanas después de la última dosis. El comienzo de otros tratamientos durante este intervalo dará lugar a una exposición concomitante a natalizumab. En el caso de fármacos como el interferón y el

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



acetato de glatirámero, la exposición concomitante de esta duración no se asoció a riesgos de seguridad en estudios clínicos. No se dispone de datos en pacientes con EM en relación con la exposición concomitante con fármacos inmunodepresores. El uso de estos fármacos poco después de la discontinuación de natalizumab puede dar lugar a un efecto inmunodepresor adicional. Esto debe analizarse detenidamente caso por caso, y puede ser adecuado efectuar un período de lavado de natalizumab. Los ciclos cortos de esteroides utilizados para tratar las recaídas no se asociaron a un aumento de la incidencia de infecciones en estudios clínicos.

#### Contenido de sodio en Tysabri®

Tysabri® contiene 2,3 mmol (ó 52 mg) de sodio en cada vial (frasco ampolla). Cuando se diluye en 100 mL de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) contiene 17,7 mmol (ó 406 mg) de sodio por dosis. Esto debe tomarse en cuenta para pacientes que tienen una ingesta controlada de sodio.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

No se han realizado estudios de los efectos de Tysabri® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, dado que el mareo ha sido notificado con frecuencia, los pacientes que experimenten esta reacción adversa no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que se haya resuelto.

#### Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia.

##### Embarazo

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva

Los datos de los estudios clínicos, un registro de embarazo prospectivo, los casos de postcomercialización y la literatura disponible no sugieren ningún efecto de la exposición a Tysabri sobre los resultados de los embarazos.

El registro de embarazos de Tysabri® completo y prospectivo incluyó 355 embarazos con información disponible sobre los resultados. Hubo 316 nacimientos vivos, 29 de los cuales se reportaron con defectos al nacimiento. Dieciséis de los 29, se clasificaron como defectos mayores. La frecuencia de defectos corresponde a la frecuencia de defectos reportados en otros registros de embarazos que incluyen pacientes con esclerosis múltiple. No hay evidencia de un patrón específico de defectos al nacimiento con Tysabri®.

Los casos de la literatura publicada reportaron trombocitopenia y anemia leves a moderadas en los productos nacidos de mujeres expuestas a Tysabri® en el tercer trimestre del

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



embarazo. Por lo tanto, se recomienda que los recién nacidos de mujeres expuestas a Tysabri® durante el tercer trimestre del embarazo sean vigilados para detectar posibles alteraciones hematológicas.

Si alguna mujer se embaraza mientras está en tratamiento con Tysabri®, se debe considerar la discontinuación de Tysabri®. La evaluación riesgo-beneficio del uso de Tysabri® durante el embarazo debe considerar la condición clínica del paciente y el posible retorno de la actividad de la enfermedad después de la interrupción de Tysabri®.

#### Lactancia

Tysabri® se excreta por la leche humana. Se desconoce el efecto de natalizumab sobre el recién nacido o el lactante. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con Tysabri®.

#### Precauciones En Relación Con Efectos De Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis Y Sobre La Fertilidad

##### Carcinogénesis

No se observaron diferencias en la tasa de incidencia de enfermedades malignas entre pacientes tratados con natalizumab y pacientes tratados con placebo durante un periodo de tratamiento de 2 años. No obstante, son necesarias observaciones durante periodos de tratamiento más prolongados antes de poder excluir cualquier efecto de natalizumab sobre la incidencia de enfermedades malignas.

##### Datos preclínicos

Los datos en los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas y genotoxicidad.

Consistente con la actividad farmacológica de natalizumab, el tráfico alterado de los linfocitos se observó como un aumento de los leucocitos y de los pesos esplénicos en los estudios in vivo. Estos cambios fueron reversibles y no parecieron tener ninguna consecuencia toxicológica adversa.

En los estudios realizados en ratones, no aumentó el crecimiento ni las metástasis de las células tumorales de melanoma ni de leucemia linfoblástica.

No se observaron efectos clastogénicos ni mutagénicos de natalizumab en la prueba de Ames ni en la de aberraciones cromosómicas humanas. Natalizumab no mostró efectos en los

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estudios in vitro de proliferación o citotoxicidad con líneas tumorales positivas para la alfa-4-integrina.

El efecto de natalizumab sobre la reproducción se evaluó en 5 estudios, 3 en cobayas y 2 en monos *Cynomolgus*. Estos estudios no mostraron signos de efectos teratógenos ni de efectos sobre el crecimiento de las crías. En un estudio en cobayas se observó una pequeña reducción de la supervivencia de las crías. En un estudio con monos se duplicó el número de abortos en el grupo de tratamiento con natalizumab en dosis de 30 mg/kg en comparación con los grupos de control de características similares. Esto se debió a una incidencia elevada de abortos en los grupos tratados en la primera cohorte, que no se observó en la segunda cohorte. No se observaron efectos sobre las tasas de aborto en ningún otro estudio. Un estudio con monas *Cynomolgus* gestantes reveló cambios relacionados con natalizumab en los fetos, consistentes en anemia moderada, disminución del número de plaquetas, aumento del peso del bazo y reducción de los pesos del hígado y el timo. Estos cambios se asociaron a aumento de la hematopoyesis extramedular esplénica, atrofia del timo y disminución de la hematopoyesis hepática. Las cuentas de plaquetas también disminuyeron en las crías de madres tratadas con natalizumab hasta el parto; sin embargo, no se observaron signos de anemia en estas crías. Todos los cambios se observaron en dosis superiores a la dosis en seres humanos y se normalizaron tras la eliminación de natalizumab.

En monas *Cynomolgus* tratadas con natalizumab hasta el parto, se detectaron concentraciones bajas de natalizumab en la leche materna de algunos animales.

#### Fertilidad

Se observaron reducciones de la fertilidad en cobayas hembras en un estudio realizado a dosis que excedieron la dosis humana; natalizumab no afectó la fertilidad en machos.

Se considera improbable que natalizumab afecte la fertilidad en los humanos con la dosis máxima recomendada.

#### Reacciones adversas:

##### Lista de reacciones adversas

A continuación se muestran las reacciones adversas comunicadas con natalizumab con una incidencia 0,5% superior a la reportada con placebo. Las reacciones se comunican usando los términos recomendados en la clasificación primaria de órganos y sistemas MedDRA. Las frecuencias se definen como sigue:

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$  pacientes-año), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$  pacientes-año).

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la tabla 2, se presentan las reacciones adversas dentro de cada intervalo de frecuencia en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Efectos adversos asociados con la administración de Tysabri®

Clase de órganos y sistemas de MedDRA	Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección de vías urinarias	Frecuentes
	Nasofaringitis	Frecuente
Trastornos del sistema inmune	Urticaria	Frecuente
	Hipersensibilidad	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Frecuente
	Mareo	Frecuente
	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Vómito	Frecuente
	Náusea	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	Frecuente
Trastornos generales y del sitio de administración	Escalofrío	Frecuentes
	Pirexia	Frecuentes
	Fatiga	Frecuentes

Descripción de algunas reacciones adversas

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Reacciones a la infusión/perfusión

En los estudios clínicos controlados de pacientes con EM durante un periodo de 2 años, se definió evento relacionado con la infusión/perfusión como un evento adverso ocurrido durante la infusión/perfusión o en el curso de la hora siguiente después de haber finalizado la infusión/perfusión. Tales acontecimientos se observaron en el 23,1% de los pacientes con esclerosis múltiple tratados con natalizumab (placebo: 18,7%). Los eventos comunicados con más frecuencia con natalizumab que con placebo fueron: mareo, náusea, urticaria y escalofríos.

### Reacciones de hipersensibilidad

En los estudios clínicos controlados de pacientes con EM durante un periodo de 2 años, se observaron reacciones de hipersensibilidad en el 4% de los pacientes. En menos del 1% de los pacientes que recibieron Tysabri® se observaron reacciones anafilácticas/anafilactoides. Las reacciones de hipersensibilidad se produjeron usualmente durante la infusión/perfusión o durante la hora siguiente posterior a completar la infusión/perfusión. Durante el periodo post-comercialización, se han notificado reacciones de hipersensibilidad que han cursado con uno o más de los siguientes síntomas asociados: hipotensión, hipertensión, dolor torácico, molestias torácicas, disnea, angioedema, además de síntomas más habituales como erupción cutánea y urticaria.

### Inmunogenicidad

En el 10% de los pacientes con EM provenientes de los estudios clínicos controlados, se detectaron anticuerpos contra natalizumab durante un periodo de 2 años. Aproximadamente un 6% de los pacientes desarrollaron anticuerpos antinatalizumab persistentes (un análisis con resultado positivo, reproducible en un nuevo análisis tras un intervalo de 6 semanas como mínimo). Se detectaron anticuerpos en sólo una ocasión en el 4% de los pacientes. La persistencia de los anticuerpos se asoció a una disminución considerable de la eficacia de Tysabri® y a un aumento de la incidencia de reacciones de hipersensibilidad. Otras reacciones asociadas a la infusión/perfusión y a la persistencia de anticuerpos fueron escalofrío, náusea, vómito y urticaria.

Si tras aproximadamente 6 meses de tratamiento se sospecha de anticuerpos persistentes, bien debido a una eficacia reducida o bien a que se produzcan eventos relacionados con la infusión/perfusión, éstos pueden detectarse y confirmarse posteriormente repitiendo el análisis al cabo de 6 semanas del primer resultado positivo. Dado que la eficacia puede reducirse y la incidencia de reacciones de hipersensibilidad o relacionadas con la infusión/perfusión puede aumentar en los pacientes con anticuerpos persistentes, el tratamiento debe suspenderse en los pacientes que desarrollen anticuerpos persistentes.

### Infecciones, incluida LMP e infecciones oportunistas

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los estudios clínicos controlados de pacientes con EM durante un periodo de 2 años, la tasa de infecciones fue de aproximadamente 1,5 por año-paciente, tanto en el grupo de los pacientes tratados con natalizumab como el grupo que recibió placebo. La naturaleza de las infecciones fue generalmente similar en los pacientes tratados con natalizumab y en los que recibieron placebo. Se comunicó un caso de diarrea por *Cryptosporidium* en estudios clínicos de EM. En otros estudios clínicos se han comunicado casos de infecciones oportunistas adicionales, algunas de ellas mortales. La mayoría de los pacientes no interrumpieron el tratamiento con natalizumab durante las infecciones y se recuperaron con un tratamiento adecuado.

En estudios clínicos, se presentaron infecciones por herpes (varicela-zoster, herpes simple) ligeramente más frecuentemente en los pacientes tratados con natalizumab que en los pacientes tratados con placebo. En la experiencia de postcomercialización, se han reportado casos graves, que amenazan la vida y algunas veces fatales de encefalitis y meningitis causados por herpes simple o varicela zoster en pacientes con esclerosis múltiple que reciben Tysabri®. La duración del tratamiento con Tysabri® antes del inicio varió desde unos meses a varios años.

En la experiencia de post-comercialización, se han observado casos raros de necrosis retiniana aguda (NRA) en pacientes que recibieron Tysabri®. Algunos casos ocurrieron en pacientes con infecciones del sistema nervioso central por herpes (por ejemplo, meningitis y encefalitis por herpes). Los casos graves de NRA, que afectaron uno o ambos ojos, produjeron ceguera en algunos pacientes. El tratamiento reportado en estos casos incluyó tratamiento antiviral y en algunos, cirugía.

Se comunicaron casos de LMP en estudios clínicos observacionales de farmacovigilancia y durante el periodo de Farmacovigilancia pasiva. La LMP suele provocar una discapacidad grave o la muerte. También se han reportado casos de JCV GCN durante el uso de postcomercialización de Tysabri®. Los síntomas de JCV GCN son similares a las de la LMP.

#### Eventos hepáticos

Se han notificado casos espontáneos de lesiones hepáticas graves, aumento de las enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia durante la fase post-comercialización.

#### Anemia y anemia hemolítica

Se han reportado casos raros de anemia y anemia hemolítica en los pacientes tratados con Tysabri® en los estudios observacionales de postcomercialización.

#### Enfermedades malignas

No se observaron diferencias en la tasa de incidencia y en el tipo de enfermedades malignas entre los pacientes tratados con natalizumab y los pacientes tratados con placebo durante un

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



periodo de más de 2 años. No obstante, se requiere de períodos de tratamiento más prolongados antes de excluir cualquier efecto de natalizumab en la incidencia de enfermedades malignas.

#### Alteraciones de los resultados de las pruebas de laboratorio

En estudios clínicos controlados de 2 años de duración realizados en pacientes con EM, el tratamiento con Tysabri® se asoció a aumentos de los números de linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos y eritrocitos nucleados circulantes. No se observaron aumentos del número de neutrófilos. Los incrementos de linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos con respecto a los valores basales variaron entre 35% y 140% para los tipos de células individuales, aunque las cuentas celulares medias se mantuvieron dentro de los límites normales. Durante el tratamiento con Tysabri® se observaron pequeñas reducciones de la concentración de hemoglobina (reducción media de 0,6 g/dL), del hematocrito (reducción media del 2%) y del número de eritrocitos (reducción media de  $0,1 \times 10^6/L$ ). Todos los cambios en las variables hematológicas se restablecieron hasta los valores previos al tratamiento, generalmente en las 16 semanas siguientes a la última dosis de Tysabri®, ningún cambio se asoció a síntomas clínicos. Después de la comercialización, se han recibido informes de eosinofilia (cuenta de eosinófilos  $>1500/mm^3$ ) sin síntomas clínicos. La elevación de los eosinófilos se resolvió en los casos en que se suspendió el tratamiento con Tysabri®.

#### Población pediátrica

Se evaluaron los eventos adversos graves en 621 pacientes pediátricos con EM, incluyendo un meta-análisis. Dentro de las limitaciones de estos datos, no se identificaron señales nuevas en esta población de pacientes. En este estudio, se reportó un caso de meningitis herpética en meta-análisis y no se identificaron casos de LMP en el mismo; sin embargo, se ha reportado LMP en pacientes pediátricos tratados con natalizumab en el ambiente de post-comercialización.

#### Interacciones:

Tysabri® no debe combinarse con otras terapias modificadoras de la enfermedad.

#### Inmunizaciones

En un estudio abierto aleatorizado de 60 pacientes con EM recurrente remitente no se observaron diferencias significativas en la respuesta inmunitaria humoral a un antígeno de recuerdo (toxide tetánico) y se observó una respuesta sólo ligeramente más lenta y más atenuada a un neoantígeno (hemocianina de lapa) en pacientes que habían recibido tratamiento con Tysabri® durante 6 meses en comparación con un grupo control sin tratar. El uso de vacunas vivas todavía no se ha estudiado.

Vía de administración: Intravenosa

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Tysabri® debe iniciarse y supervisarse en todo momento por un médico especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades neurológicas, en centros con fácil acceso a un servicio de RM.

Los pacientes tratados con Tysabri® deben recibir la tarjeta de alerta para el paciente y ser informados de los riesgos de Tysabri®. Después de dos años de tratamiento, los pacientes deben ser informados de nuevo sobre los riesgos de Tysabri®, especialmente del mayor riesgo de LMP, y recibir instrucciones junto con las personas a cargo de su cuidado sobre los signos y síntomas precoces de LMP.

Debe disponerse de los recursos necesarios para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad y de acceso a un servicio de RM.

Es posible que algunos pacientes hayan estado expuestos a fármacos inmunodepresores (por ejemplo, mitoxantrona, ciclofosfamida, azatioprina). Estos fármacos pueden causar una inmunodepresión prolongada, incluso después de suspendida la administración. Por consiguiente, el médico debe confirmar que estos pacientes no presentan inmunodepresión antes de iniciar el tratamiento con Tysabri®.

#### Posología

Tysabri® 300 mg/15 mL se administra por infusión/perfusión intravenosa una vez cada 4 semanas.

Debe reconsiderarse detenidamente la continuación del tratamiento en pacientes que no muestren signos de beneficio terapéutico después de 6 meses.

La información de seguridad y eficacia de natalizumb a los 2 años se generó de los estudios doble ciegos y controlados. Después de 2 años, la continuación del tratamiento debe considerarse sólo después de volver a evaluar los posibles efectos beneficiosos y riesgos. Los pacientes deben ser nuevamente informados sobre los factores de riesgo de LMP, tales como la duración del tratamiento, el uso de inmunodepresores previo a recibir Tysabri y la presencia de anticuerpos antiviral de John Cunningham (VJC).

#### Re-administración

No se ha establecido la eficacia de la re-administración; para obtener más información acerca de la seguridad.

#### Poblaciones especiales

##### Ancianos

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se recomienda el uso de Tysabri® en pacientes mayores de 65 años debido a la falta de datos en esta población.

#### Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Tysabri en niños y adolescentes de hasta 18 años de edad no se ha establecido. No se puede hacer ninguna recomendación sobre la posología.

#### Insuficiencia renal y hepática

No se han realizado estudios para investigar los efectos de la insuficiencia renal o hepática.

Los mecanismos de eliminación y los resultados de los análisis farmacocinéticos poblacionales sugieren que no serían necesarios ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Precauciones especiales durante la preparación, administración y eliminación:

#### Instrucciones de uso:

- Inspeccione el vial (frasco ampolla) de Tysabri® para comprobar la ausencia de partículas antes de la dilución y la administración. Si se observan partículas o si el líquido no es incoloro y transparente o ligeramente opalescente, no debe usarse el vial (frasco ampolla).
- Use una técnica aséptica para preparar Tysabri® solución para infusión/perfusión intravenosa. Retire la cápsula levadiza del vial (frasco ampolla). Inserte la aguja de la jeringa en el vial (frasco ampolla), a través del centro del tapón y aspire 15 mL de concentrado para solución para infusión/perfusión.
- Añada los 15 mL de concentrado para solución para infusión/perfusión a 100 mL de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%). Invierta suavemente la solución de Tysabri® para que se mezcle completamente. No agite.
- Tysabri® no se debe mezclar con otros fármacos ni diluyentes.
- Inspeccione visualmente el producto diluido para comprobar la ausencia de partículas o cambios de color antes de la administración. El producto diluido no debe usarse si se observan partículas extrañas o cambios de color.
- El producto diluido debe usarse lo antes posible y en un plazo máximo de 8 horas tras la dilución. Si el producto diluido se conserva a 2 °C – 8 °C (no congelar), debe dejarse que la solución alcance la temperatura ambiente antes de la infusión/perfusión.
- La solución diluida está prevista para ser administrada por vía intravenosa durante 1 hora, a una velocidad aproximada de 2 mL/minuto.
- Una vez finalizada la infusión/perfusión, los tubos de infusión/perfusión intravenosa se lavan con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%).
- Los viales (frascos ampollas) son para un solo uso.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo con las exigencias locales.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 03.Junio.2017 aprobada por Resolución No. 2019012073 del 03 de Abril de 2019, allegado mediante radicado No. 20191103305
- Información para prescribir Revisión 2.Sept.2017 aprobada por Resolución No. 2019012073 del 03 de Abril de 2019, allegado mediante radicado No. 20191103305
- Guía de información y manejo para el médico Versión 17 de Noviembre 2017

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

### 3.6.8            **GAZYVA® CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 1000mg/40mL**

Expediente        : 20065694  
Radicado         : 20191106031  
Fecha             : 05/06/2019  
Interesado       : Productos Roche S.A.

Composición:  
Cada vial de 40mL contiene 1000mg de Obinutuzumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:  
Leucemia linfocítica crónica

Gazyva en combinación con clorambucilo está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) no tratada previamente.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Linfoma folicular

Gazyva en combinación con bendamustina, seguido por el tratamiento de mantenimiento con Gazyva, está indicado en el tratamiento de pacientes con linfoma folicular (LF) que no han respondido o han sufrido una progresión de la enfermedad durante el tratamiento con rituximab o con un régimen que contuviera rituximab, o después del mismo.

Gazyva en combinación con quimioterapia, seguido por el tratamiento de mantenimiento con Gazyva, está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma folicular en estadio III o IV, o enfermedad voluminosa en estadio II (definida como diámetro tumoral mayor o igual que 7 centímetros) ECOG 0-1 que no hayan sido tratados previamente.

### Contraindicaciones:

Gazyva está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida (mediada por IgE) al obinutuzumab o a cualquiera de los excipientes.

### Precauciones y advertencias:

#### Advertencias y Precauciones Generales

#### Reacciones relacionadas con la infusión (RRI)

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia en pacientes que recibían Gazyva fueron reacciones relacionadas con la infusión (RRI) que ocurrieron predominantemente durante la infusión de los 1000 mg iniciales.

En los pacientes con LLC en los que se aplicaron las medidas combinadas para la prevención de las RRI (corticosteroide adecuado, analgésico/antihistamínico por vía oral, omisión de la medicación antihipertensora) se observó una incidencia reducida de RRI de todos los grados. Las tasas de RRI de grado 3-4 (que se basaron en un número relativamente pequeño de pacientes) fueron similares antes y después de aplicar las medidas de mitigación. Se deben adoptar medidas de mitigación para reducir las RRI. La incidencia y la intensidad de los síntomas relacionados con la infusión disminuyeron sustancialmente después de infundir los 1000 mg iniciales; la mayoría de los pacientes no presentaron RRI durante las administraciones posteriores de Gazyva.

En la mayoría de los pacientes, independientemente de la indicación, las RRI fueron de leves a moderadas y pudieron tratarse reduciendo la velocidad de infusión o suspendiendo temporalmente la primera infusión; no obstante, también se han notificado casos de RRI graves y potencialmente mortales que requirieron tratamiento sintomático. Las RRI pueden ser clínicamente indistinguibles de las reacciones alérgicas mediadas por IgE (por ejemplo: anafilaxia). Los pacientes con una carga tumoral elevada o con una cifra elevada de linfocitos circulantes en la LLC ( $>25 \times 10^9/l$ ) pueden tener un riesgo elevado de sufrir RRI graves; en la

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tabla 4 (Pautas para la modificación de la velocidad de infusión en caso de reacciones relacionadas con la infusión) se indica cómo tratar las RRI según el grado de la reacción.

Los pacientes no deben recibir más infusiones de Gazyva si sufren:

- síntomas respiratorios agudos potencialmente mortales,
- una RRI de grado 4 (es decir, potencialmente mortal) o
- un segundo episodio de una RRI de grado 3 (prolongada o recidivante) (tras reanudar la primera infusión o durante una infusión posterior).

Durante toda la infusión y el periodo posterior a ella, se debe vigilar estrechamente a los pacientes con afecciones cardíacas o pulmonares preexistentes. Durante las infusiones i.v. de Gazyva los pacientes pueden presentar hipotensión arterial, por lo que se planteará la suspensión de la medicación antihipertensora en las 12 horas anteriores a la infusión, durante cada infusión de Gazyva y en la primera hora después de concluir la administración. Si el paciente presenta un riesgo agudo de crisis hipertensiva, habrán de sopesarse los beneficios y los riesgos de suspender temporalmente la medicación antihipertensora.

#### Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad de inicio inmediato (por ejemplo, anafilaxia) y de inicio tardío (por ejemplo, enfermedad del suero) en pacientes tratados con Gazyva. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad durante o después de una infusión (por ejemplo: síntomas que suelen ocurrir tras una exposición anterior y muy raras veces con la primera infusión), se detendrá la infusión y se suspenderá el tratamiento definitivamente. Los pacientes con hipersensibilidad conocida no deben recibir tratamiento con Gazyva. Clínicamente, la hipersensibilidad puede ser difícil de diferenciar de las reacciones relacionadas con la infusión.

#### Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT) con Gazyva. Los pacientes a los que se considera en riesgo de sufrir un síndrome de lisis tumoral —por ejemplo: los pacientes con una gran carga tumoral o una cifra de linfocitos circulantes alta ( $>25 \times 10^9/l$ ) o insuficiencia renal (CICr  $<70$  ml/min) o cualquier combinación de estas condiciones— deben recibir tratamiento profiláctico. La profilaxis debe consistir en la hidratación adecuada y la administración de uricostáticos (por ejemplo: alopurinol) o alguna alternativa apropiada, como una urato-oxidasa (por ejemplo: rasburicasa), antes de comenzar la infusión de Gazyva. Durante los primeros días del tratamiento se vigilará estrechamente a todos los pacientes a los que se considere en riesgo, centrándose especialmente en la función renal y en los valores de potasio y de ácido úrico. Se debe seguir cualquier guía adicional conforme a las prácticas habituales. Para tratar el síndrome de lisis tumoral, es preciso corregir las

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



alteraciones electrolíticas, controlar la función renal y el balance hídrico, así como administrar tratamiento complementario, incluida la diálisis, tal como se ha indicado.

#### Neutropenia

Se han descrito casos de neutropenia grave y potencialmente mortal, incluida la neutropenia febril, durante el tratamiento con Gazyva. Se debe controlar estrechamente a los pacientes que presenten neutropenia, realizando análisis regularmente hasta que se resuelva. Si fuera necesario administrar tratamiento, se hará de acuerdo con las pautas locales, y se planteará la conveniencia de administrar factores estimulantes de las colonias de granulocitos. Si hay signos de infección concomitante, se instaurará el tratamiento que proceda. También pueden darse casos de neutropenia de inicio tardío (que tuvieron lugar 28 días después de finalizar el tratamiento) o neutropenia prolongada (que persistieron más de 28 días después de haber finalizado o suspendido el tratamiento).

#### Trombocitopenia

Durante el tratamiento con Gazyva se han observado casos de trombocitopenia grave y potencialmente mortal, incluida la trombocitopenia aguda (que tuvieron lugar en un plazo de 24 horas después de la infusión). También se han descrito eventos hemorrágicos mortales en el ciclo 1 en pacientes tratados con Gazyva. No se ha establecido una relación clara entre la trombocitopenia y los episodios hemorrágicos.

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar la trombocitopenia, en especial durante el primer ciclo; se realizarán regularmente análisis hasta que el episodio se resuelva, y se planteará la conveniencia de retrasar la administración de la dosis en caso de trombocitopenia grave o potencialmente mortal. Se deja a discreción del médico responsable la decisión de transfundir hemoderivados (es decir, plaquetas) conforme a las prácticas del centro. También se debe tener en cuenta, sobre todo durante el primer ciclo, el uso de cualquier medicamento administrado concomitantemente que pueda empeorar los eventos relacionados con la trombocitopenia, como los antiagregantes plaquetarios y los anticoagulantes.

#### Empeoramiento de las afecciones cardíacas preexistentes

En pacientes con cardiopatías, se han registrado casos de arritmias (como la fibrilación auricular y la taquiarritmia), angina de pecho, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca al ser tratados con Gazyva. Estos eventos pueden formar parte de una RRI y a veces son mortales, por lo que se vigilará estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía. Además, se debe hidratar con cuidado a estos pacientes para evitar una posible hipervolemia.

#### Infecciones

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Gazyva no debe administrarse si existe una infección activa, y se procederá con cautela al plantear la posibilidad de usarlo en pacientes con antecedentes de infecciones recidivantes o crónicas. Pueden producirse graves infecciones bacterianas, fúngicas o víricas (en este último caso, de nueva aparición o reactivaciones) durante el tratamiento con Gazyva y después de concluirlo. Se han notificado casos de infecciones mortales.

En los estudios en pacientes con linfoma folicular, se observó una incidencia elevada de infecciones en todas las fases de dichos estudios, incluido el seguimiento; la mayor incidencia se observó durante el mantenimiento. En la fase de seguimiento, las infecciones de grado 3-5 se observaron más en los pacientes que recibieron Gazyva más bendamustina en la fase de inducción.

#### Reactivación de la hepatitis B

En pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20, incluido Gazyva, puede producirse la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), que en ocasiones da lugar a una hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y la muerte.

Antes de iniciar el tratamiento con Gazyva, se deben realizar a todos los pacientes pruebas de detección del virus de la hepatitis B (VHB). Como mínimo se debe determinar el estado del paciente respecto al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y respecto al anticuerpo contra el antígeno nuclear del virus de la hepatitis B (HBcAb). A estos se pueden añadir otros marcadores apropiados, según las pautas locales. No se debe tratar con Gazyva a los pacientes con hepatitis B activa. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas de la hepatitis B deben consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento; por otra parte, se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis.

#### Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes tratados con Gazyva. Se planteará el diagnóstico de LMP en cualquier paciente que presente nuevas manifestaciones neurológicas o cambios de las manifestaciones neurológicas preexistentes. Los síntomas de LMP son inespecíficos y pueden variar dependiendo de la región del encéfalo afectada. Son comunes los síntomas motores, con signos de afectación corticoespinal (por ejemplo: debilidad muscular, parálisis y trastornos sensitivos), las anomalías sensitivas, los síntomas cerebelosos y los defectos del campo visual. Pueden producirse algunos signos y síntomas considerados como «corticales» (por ejemplo, afasia o desorientación visuoespacial). La evaluación de la LMP comprende, entre otras medidas, la consulta con un neurólogo, una exploración mediante resonancia magnética nuclear (RMN) encefálica y una punción lumbar (análisis del líquido cefalorraquídeo para detectar el ADN del virus JC). Se interrumpirá el tratamiento con Gazyva durante la investigación de una posible LMP, y se suspenderá definitivamente si se confirma el diagnóstico. También se debe

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



plantear la suspensión o la reducción de la dosis de cualquier quimioterapia o tratamiento inmunosupresor administrados concomitantemente. Se remitirá al paciente a un neurólogo para que éste evalúe y trate la LMP.

#### Vacunación

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos o atenuados después del tratamiento con Gazyva, y no se recomienda utilizar vacunas de virus vivos durante el tratamiento hasta que no se haya normalizado la cifra de linfocitos B.

Exposición intrauterina a Gazyva y vacunación de los lactantes con vacunas elaboradas con virus vivos:

Dada la posibilidad de depleción de los linfocitos B en lactantes cuyas madres han estado expuestas a Gazyva durante el embarazo, se debe consultar con el médico del niño respecto a la seguridad de la inmunización con vacunas elaboradas con virus vivos y el momento de aplicarlas. Se debe plantear la posibilidad de retrasar la inmunización con vacunas elaboradas con microorganismos vivos de los lactantes cuyas madres hayan estado expuestas a Gazyva durante el embarazo hasta que la cifra de linfocitos B de los lactantes se encuentre dentro del intervalo normal.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de Gazyva sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se advertirá a los pacientes que sufran síntomas relacionados con la infusión que no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que desaparezcan los síntomas.

#### Pruebas de laboratorio

Ver Advertencias y precauciones generales.

#### Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

#### Leucemia linfocítica crónica

Las reacciones adversas descritas en este apartado se identificaron durante el periodo de tratamiento y el seguimiento del ensayo clínico fundamental, BO21004/CLL11, en el que Gazyva en combinación con clorambucilo se comparó con el clorambucilo solo (etapa 1) o con rituximab más clorambucilo (etapa 2). El 81 % de los pacientes tratados con Gazyva en asociación con clorambucilo recibieron los 6 ciclos de tratamiento, en comparación con el 89 % de los pacientes del grupo de rituximab más clorambucilo y con el 67 % de los pacientes del grupo del clorambucilo solo.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En las tablas 5 y 6 se resumen las reacciones adversas con una incidencia más elevada (diferencia  $\geq 2$  %) en los pacientes tratados con Gazyva más clorambucilo que en los que recibieron el clorambucilo solo o rituximab más clorambucilo, respectivamente.

Tabla 5 Reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (diferencia  $\geq 2$  % en comparación con el clorambucilo solo [etapa 1]) en pacientes tratados con Gazyva más clorambucilo \*

Reacción adversa (MedDRA) Clase de órgano, aparato o sistema	Todos los grados (%)	Grados 3-5 <sup>†</sup> (%)
	<b>GAZYVA + clorambucilo n = 241</b>	
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>		
Reacciones relacionadas con la infusión	68,9	21,2
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		
Neutropenia	40,7	34,9
Trombocitopenia	15,4	11,2
Anemia	12,4	4,6
Leucopenia	7,1	5,4
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Infección urinaria	6,2	1,7
Herpes bucal	3,7	0
Rinitis <sup>‡</sup>	2,1	0
Faringitis	2,1	0
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
Pirexia	10,4	<1

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacción adversa (MedDRA) Clase de órgano, aparato o sistema	Todos los grados (%)	Grados 3-5 <sup>†</sup> (%)
<b>GAZYVA + clorambucilo n = 241</b>		
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Tos	9,5	0
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		
Síndrome de lisis tumoral	4,1	1,7
Hiperuricemia	3,3	<1
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Artralgia	4,6	<1
Dolor de espalda	5,0	<1
Dolor torácico musculoesquelético	2,5	<1
<b>Trastornos vasculares</b>		
Hipertensión arterial	3,7	1,7
<b>Exploraciones complementarias</b>		
Cifra de leucocitos disminuida	2,1	2,1
Cifra de neutrófilos disminuida	2,1	2,1
Peso aumentado	2,1	0
<b>Trastornos cardíacos</b>		
Fibrilación auricular	2,1	<1
<b>Neoplasias benignas, malignas y sin especificar (incluidos, quistes y pólipos)</b>		
Carcinoma de células escamosas cutáneo	2,1	1,2
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Diarrea <sup>‡</sup>	10,4	2,5
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Alopecia	2,1	0

\* En todos los grados o grados 3-5

† No se han observado reacciones adversas de grado 5 con una diferencia  $\geq 2\%$  entre los grupos de tratamiento.

‡ Con la actualización de la etapa 1 y los datos de la etapa 2, ya no se notificó que la diferencia entre los grupos de tratamiento en lo que se refiere a este evento fuera  $\geq 2\%$ .

Tabla 6 Reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (diferencia  $\geq 2\%$  en comparación con rituximab más clorambucilo [etapa 2]) en pacientes tratados con Gazyva más clorambucilo \*

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacción adversa (MedDRA) Clase de órgano, aparato o sistema	Todos los grados (%)	Grados 3-5 <sup>†</sup> (%)
<b>GAZYVA + clorambucilo n = 336</b>		
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>		
Reacciones relacionadas con la infusión	65,8	19,9
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		
Neutropenia	38,1	33,0
Trombocitopenia	14,3	10,4
Leucopenia	6,3	4,5
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Diarrea	10,1	2,1
Estreñimiento	8,3	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Rinofaringitis	5,7	<1
Infección urinaria	5,4	1,5
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Dolor de espalda	4,8	<1
Artralgia	4,8	<1
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		
Síndrome de lisis tumoral	4,2	1,8

\* En todos los grados o grados 3-5

† No se han observado reacciones adversas de grado 5 con una diferencia  $\geq 2\%$  entre los grupos de tratamiento.

### Linfoma no hodgkiniano

En los pacientes con linfoma folicular, el perfil de reacciones adversas concordaba con el de la población general de pacientes con LNH de baja malignidad.

Las reacciones adversas que se describen en este apartado se identificaron durante la inducción, el mantenimiento y el seguimiento de dos estudios fundamentales en los que se investigó el uso de Gazyva en combinación con bendamustina, CHOP o CVP, seguido por el tratamiento de mantenimiento con Gazyva en:

-Pacientes con LNH de baja malignidad sin tratamiento previo (N = 1390; 692 pacientes en el grupo del rituximab más quimioterapia y 698 pacientes en el grupo de Gazyva más quimioterapia), el 86 % de los cuales padecían un linfoma folicular (BO21223). De estos pacientes, el 92,7 % de los tratados con Gazyva más quimioterapia (inducción) recibieron los 6 o los 8 ciclos de tratamiento (dependiendo de la quimioterapia) de Gazyva.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Pacientes con LNH de baja malignidad recidivante o resistente al tratamiento (N = 392; 198 en el grupo de la bendamustina y 194 en el grupo de Gazyva más bendamustina), el 81 % de los cuales presentaban un linfoma folicular (GAO4753g). De estos pacientes, el 79,4 % de los tratados con Gazyva más bendamustina recibieron los 6 ciclos de tratamiento con Gazyva.

Las reacciones adversas se identificaron como aquellas que se registraron con una diferencia  $\geq 2$  % en comparación con el grupo de referencia pertinente (en lo que se refiere a las reacciones adversas de todos los grados) al menos en un estudio fundamental. Las incidencias que se presentan en la tabla 7 (reacciones adversas de todos los grados y de grados 3-5) y en todo el apartado «Reacciones adversas» en lo que se refiere al LNH de baja malignidad corresponden a la mayor incidencia de la reacción adversa en cuestión notificada en cualquiera de los estudios fundamentales. Así pues, la incidencia de reacciones adversas de grado 3-5 puede haber sido notificada en un estudio fundamental diferente al de la incidencia de reacciones adversas de todos los grados.

Tabla 7 Reacciones adversas notificadas en pacientes con LNH de baja malignidad tratados con Gazyva más quimioterapia

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacción adversa (MedDRA) Clase de órgano, aparato o sistema	Todos los grados (%)	Grados 3-5 <sup>†</sup> (%)
<b>GAZYVA + Quimioterapia*</b>		
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>		
Reacciones relacionadas con la infusión <sup>‡</sup>	69,6	12,6
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		
Neutropenia <sup>§</sup>	48,1	44,0
Trombocitopenia	14,4	10,3
Dolor en ganglio linfático	2,1	0
<b>Trastornos cardíacos</b>		
Insuficiencia cardíaca	2,1	1,0
<b>Trastornos oculares</b>		
Hiperemia ocular	2,1	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Estreñimiento	30,8	0,3
Diarrea	24,9	1,9
Dispepsia	8,0	0
Colitis	2,1	1,0
Hemorroides	2,1	0,1
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
Pirexia	19,1	2,1
Astenia	11,3	1,0
Dolor torácico	4,6	0,6
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Infección respiratoria de vías altas	18,3	2,1
Rinofaringitis	16,8	0,1
Sinusitis <sup>§</sup>	11,9	1,0
Infección urinaria	10,5	3,1
Herpes zóster <sup>§</sup>	10,2	1,1
Neumonía <sup>§</sup>	9,9	5,6
Rinitis	6,7	0,1
Gripe	4,3	0,3
Faringitis	4,2	0
Infección pulmonar	3,1	1,4
<b>Exploraciones complementarias</b>		
Hipopotasemia	7,2	1,0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Artralgia <sup>§</sup>	13,9	0
Dolor en una extremidad	8,8	1,0
Dolor óseo	5,0	0,1
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacción adversa (MedDRA <sup>§</sup> ) Clase de órgano, aparato o sistema	Todos los grados (%)	Grados 3-5 <sup>†</sup> (%)
	<b>GAZYVA + Quimioterapia<sup>‡</sup></b>	
Insomnio	13,8	0,1
Depresión	4,0	0,6
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		
Disuria	2,6	0,5
Incontinencia urinaria	2,6	0,5
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Tos	27,1	0,1
Congestión nasal	7,2	0
Rinorrea	4,1	0
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Alopecia	12,3	0
Prurito	9,9	0,1
Sudores nocturnos	4,2	0,1
Eccema	2,6	0

<sup>§</sup> Y a continuación tratamiento de mantenimiento con GAZYVA.

<sup>‡</sup> Reacciones adversas codificadas según el MedDRA, tal como fueron notificadas por los investigadores (excluidas las reacciones relacionadas con la infusión).

<sup>†</sup> No se han observado reacciones adversas de grado 5 con una diferencia  $\geq 2\%$  entre los grupos de tratamiento.

<sup>‡</sup> Definidas como cualquier evento adverso relacionado que tenga lugar durante la infusión o en las 24 horas posteriores a esta.

<sup>§</sup> Observadas también durante el tratamiento de mantenimiento con una frecuencia  $\geq 2\%$  superior en el grupo de GAZYVA (BO21223)

En el estudio GAO4753g, los pacientes del grupo de la bendamustina recibieron 6 meses de tratamiento de inducción sólo, mientras que después del período de inducción los pacientes del grupo de Gazyva más bendamustina siguieron bajo tratamiento de mantenimiento con Gazyva. Durante el período de mantenimiento con Gazyva, las reacciones adversas más frecuentes fueron las siguientes: tos (14,7 %), infecciones de las vías respiratorias altas (11,9 %), neutropenia (10,5 %), sinusitis (9,8 %), diarrea (8,4 %), reacciones relacionadas con la infusión (8,4 %), náuseas (7,7 %), fatiga (7,7 %), bronquitis (7,0 %), artralgia (7,0 %), rinofaringitis (6,3 %), infecciones urinarias (6,3 %) y pirexia (5,6 %). Las reacciones adversas de grado 3-5 más frecuentes fueron las siguientes: neutropenia (9,8 %), y anemia, neutropenia febril, trombocitopenia, septicemia, infección de las vías respiratorias altas e infección urinaria (todas ellas con una frecuencia del 1,4 %).

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas

Reacciones relacionadas con la infusión:

Los síntomas asociados a RRI que se notificaron con mayor frecuencia ( $\geq 5\%$ ) fueron: náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, mareos, fatiga, escalofríos, pirexia, hipotensión arterial, rubefacción, hipertensión arterial, taquicardia, disnea y malestar torácico. También se han

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



notificado casos de síntomas respiratorios, como broncoespasmo, irritación de laringe y garganta, sibilancias, edema laríngeo, y de síntomas cardíacos, como la fibrilación auricular.

#### Leucemia linfocítica crónica

La incidencia de RRI fue del 65 % en la infusión de los 1000 mg iniciales de Gazyva (20 % de los pacientes sufrieron RRI de grado 3-4). En general, el 7 % de los pacientes sufrieron una RRI que implicó la retirada de Gazyva. La incidencia de RRI con las infusiones posteriores fue del 3 % con la segunda dosis de 1000 mg y del 1 % posteriormente. No se notificaron RRI de grado 3-5 después de las infusiones de los 1000 mg iniciales del ciclo 1.

En los pacientes en los que se aplicaron las medidas recomendadas para la prevención de las RRI —tal como se describe en el apartado 2.2 Posología y forma de administración—, se observó una disminución de la incidencia de RRI de todos los grados. Las tasas de RRI de grado 3-4 (que se basan en un número relativamente pequeño de pacientes) fueron similares antes y después de aplicar las medidas de mitigación.

#### Linfoma no hodgkiniano

En el ciclo 1, la incidencia global de RRI fue mayor en los pacientes que recibieron Gazyva más quimioterapia que en los pacientes del grupo de comparación. En los pacientes que recibieron Gazyva más quimioterapia, la mayor incidencia de RRI se registró el día 1, y disminuyó gradualmente en las infusiones posteriores. Esta tendencia decreciente se mantuvo durante el tratamiento de mantenimiento con Gazyva solo.

En general, el 3 % de los pacientes sufrieron una RRI que implicó la suspensión del tratamiento con Gazyva.

#### Neutropenia e infecciones:

##### Leucemia linfocítica crónica

La incidencia de neutropenia fue mayor en el grupo de Gazyva más clorambucilo que en el grupo de rituximab más clorambucilo; la neutropenia remitió espontáneamente o con la administración de factores estimulantes de las colonias de granulocitos. La incidencia de infección fue del 38 % en el grupo de Gazyva más clorambucilo y del 37 % en el grupo de rituximab más clorambucilo (se registraron eventos de grado 3-5 en el 12 % y 14 %, respectivamente, y los eventos mortales se registraron en <1 % en ambos grupos de tratamiento). También se notificaron casos de neutropenia prolongada (2 % en el grupo de Gazyva más clorambucilo y 4 % en el grupo de rituximab más clorambucilo) y de neutropenia de inicio tardío (16 % en el grupo de Gazyva más clorambucilo y 12 % en el grupo de rituximab más clorambucilo).

#### Linfoma no hodgkiniano

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el grupo de Gazyva más quimioterapia, la incidencia de neutropenia fue mayor que en el grupo de comparación, con un riesgo elevado durante el periodo de inducción. La incidencia de neutropenia prolongada y de neutropenia de inicio tardío en el grupo de Gazyva más quimioterapia fue del 3 % y del 7 %, respectivamente. La incidencia de infección fue del 78 % en el grupo de Gazyva más quimioterapia (los eventos de grado 3-5 se registraron en el 22 % y los eventos mortales en el 3 % de los pacientes). En los pacientes que recibieron profilaxis con factores estimulantes de las colonias de granulocitos la incidencia de infecciones de grado 3-5 fue menor.

Trombocitopenia y eventos hemorrágicos:

Leucemia linfocítica crónica

La incidencia de trombocitopenia fue mayor en el grupo de Gazyva más clorambucilo que en el grupo de rituximab más clorambucilo, especialmente durante el primer ciclo. El 4 % de los pacientes tratados con Gazyva más clorambucilo sufrieron una trombocitopenia aguda (que tuvo lugar en las 24 horas siguientes a la infusión de Gazyva. La incidencia general de episodios hemorrágicos fue similar en el grupo tratado con Gazyva y en el grupo que recibió rituximab. El número de episodios hemorrágicos mortales estaba equilibrado entre los grupos de tratamiento; sin embargo, todos los eventos en pacientes tratados con Gazyva se notificaron en el ciclo 1. No se ha establecido una relación clara entre la trombocitopenia y los eventos hemorrágicos.

Linfoma no hodgkiniano

La trombocitopenia fue más frecuente durante el ciclo 1 en el grupo que recibió Gazyva más quimioterapia. La trombocitopenia que tuvo lugar durante la infusión o en un plazo de hasta 24 horas después de que ésta concluyera (trombocitopenia aguda) se observó más frecuentemente en pacientes tratados con Gazyva más quimioterapia que en el grupo de comparación pertinente. La incidencia de eventos adversos hemorrágicos fue similar en todos los grupos de tratamiento. Los eventos hemorrágicos y los eventos hemorrágicos de grado 3-5 se registraron en el 11 % y el 5 % de los pacientes, respectivamente. Aunque los eventos hemorrágicos mortales afectaron a menos del 1 % de los pacientes, ninguno de estos eventos adversos mortales tuvo lugar en el ciclo 1.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP): Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes tratados con Gazyva.

Reactivación de la hepatitis B: Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes tratados con Gazyva.

Empeoramiento de afecciones cardíacas preexistentes: Se han notificado casos de eventos cardíacos mortales en pacientes tratados con Gazyva.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Perforación gastrointestinal: Se ha referido casos de perforación gastrointestinal en pacientes tratados con Gazyva, principalmente en el LNH.

#### Alteraciones analíticas

Poco después de la primera infusión de Gazyva se ha observado una elevación transitoria de las enzimas hepáticas (AST, ALT y fosfatasa alcalina).

#### Interacciones:

##### Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas, aunque se han llevado a cabo algunos subestudios de interacciones farmacológicas de Gazyva con bendamustina, CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona), FC (fludarabina, ciclofosfamida) y clorambucilo. La administración concomitante de Gazyva no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de la bendamustina, de FC o de alguno de los componentes del régimen CHOP; por otra parte, no se observaron efectos aparentes de la bendamustina, FC, el clorambucilo o CHOP en la farmacocinética de Gazyva. No puede descartarse el riesgo de interacciones con otros medicamentos que esté recibiendo el paciente.

Vía de administración: Intravenosa

#### Dosificación y Grupo etario:

##### Posología y forma de administración

#### Instrucciones generales

Gazyva se administrará en infusión i.v. a través de una vía exclusiva, en un entorno con un equipo completo de reanimación inmediatamente disponible y bajo la estrecha vigilancia de un profesional sanitario con experiencia. La infusión de Gazyva no debe administrarse en inyección i.v. lenta o rápida (embolada). Como vehículo de la infusión se usará una solución isotónica de cloruro de sodio al 0,9 %.

#### Profilaxis y premedicación para prevenir el síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se considera que los pacientes con una gran carga tumoral o una cifra de linfocitos circulantes alta ( $>25 \times 10^9/l$ ) o insuficiencia renal (ClCr  $<70$  ml/min) corren el riesgo de sufrir un síndrome de lisis tumoral y deben recibir tratamiento profiláctico. La profilaxis debe consistir en la hidratación adecuada y la administración de uricostáticos (por ejemplo: alopurinol) o alguna alternativa apropiada, como una urato-oxidasa (por ejemplo: rasburicasa), antes de comenzar la infusión de Gazyva según la práctica habitual. Si se considera

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pertinente, los pacientes seguirán recibiendo profilaxis repetida antes de cada infusión posterior.

#### Profilaxis y premedicación para prevenir las reacciones relacionadas con la infusión (RRI)

En la tabla 1 se detalla la premedicación para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión. Se recomienda la premedicación con corticosteroides en los pacientes con linfoma folicular; dicha premedicación es obligatoria en los pacientes con LLC en la primera infusión. A continuación se describe la premedicación que debe administrarse en las siguientes infusiones y otro tipo de premedicación.

Al administrar las infusiones i.v. de Gazyva puede producirse hipotensión arterial como síntoma de reacciones relacionadas con la infusión (RRI). En consecuencia, se planteará la suspensión de la medicación antihipertensora en las 12 horas anteriores a la infusión, durante cada infusión de Gazyva y en la primera hora después de concluir de la administración.

Tabla 1 Premedicación que debe administrarse antes de la infusión de Gazyva para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Día del ciclo de tratamiento	Pacientes que necesitan premedicación	Premedicación	Forma de administración
Ciclo 1: LLC Día 1 Día 2 LF Día 1	Todos los pacientes	Corticosteroide i.v. <sup>1,2</sup>	Ha de concluir al menos 1 hora antes de la infusión de GAZYVA
		Analgésico/antipirético por vía oral <sup>3</sup>	Al menos 30 minutos antes de la infusión de GAZYVA
		Antihistamínico <sup>4</sup>	
Todas las infusiones posteriores:  LLC y LF	Pacientes sin RRI durante la infusión anterior	Analgésico/antipirético por vía oral <sup>3</sup>	Al menos 30 minutos antes de la infusión de GAZYVA
	Pacientes con una RRI (grado 1 o 2) con la infusión anterior	Analgésico/antipirético por vía oral <sup>3</sup>	Al menos 30 minutos antes de la infusión de GAZYVA
		Antihistamínico <sup>4</sup>	
	Pacientes con una RRI de grado 3 con la infusión anterior O Pacientes con una cifra de linfocitos >25 x 10 <sup>9</sup> /l antes del siguiente tratamiento	Corticosteroide i.v. <sup>1</sup>	Ha de concluir al menos 1 hora antes de la infusión de GAZYVA
		Analgésico/antipirético por vía oral <sup>3</sup>	Al menos 30 minutos antes de la infusión de GAZYVA
		Antihistamínico <sup>3</sup>	

<sup>1</sup> 100 mg de prednisona/prednisolona o 20 mg de dexametasona o bien 80 mg de metilprednisolona.

No se debe usar la hidrocortisona, dado que no ha sido efectiva en lo que respecta a la reducción de las tasas de RRI.

<sup>2</sup> Si se administra una pauta de quimioterapia que contenga un corticosteroide el mismo día que GAZYVA, el corticosteroide puede administrarse por vía oral si se hace al menos 60 min antes de la infusión de GAZYVA, en cuyo caso no es necesaria la administración de un corticosteroide i.v. adicional como premedicación.

<sup>3</sup> Por ejemplo, 1000 mg de paracetamol.

<sup>4</sup> Por ejemplo, 50 mg de difenhidramina.

### Posología habitual

### Leucemia linfocítica crónica (en combinación con clorambucilo)

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Ciclo 1

La dosis recomendada de Gazyva es de 1000 mg administrados durante el día 1 y el día 2, así como el día 8 y el día 15 del primer ciclo de tratamiento de 28 días, tal como se muestra en la tabla 2.

Deben prepararse dos bolsas de infusión para la primera dosis de 100 mg de la primera infusión y 900 mg para la segunda infusión. Si la administración de la dosis de 100 mg concluye sin que sea preciso modificar la velocidad de infusión o sin interrupciones, la dosis de 900 mg puede administrarse el mismo día (sin retrasar la dosis), siempre que durante toda la infusión se cuente con el tiempo, las condiciones y la supervisión médica pertinentes. Si al administrar los 100 mg iniciales fuera necesario modificar la velocidad de infusión o interrumpir la administración, la infusión de la dosis de 900 mg se administrará al día siguiente (v. tabla 2).

### Ciclos 2-6

La dosis recomendada de Gazyva es de 1000 mg, administrados el día 1 de cada ciclo de tratamiento de 28 días, tal como se muestra en la tabla 2.

Tabla 2 Dosis y velocidad de infusión de Gazyva en los pacientes con LLC

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Día del ciclo de tratamiento		Dosis de GAZYVA	Velocidad de infusión
Ciclo 1	Día 1	100 mg	Consúltese en la tabla 4 el tratamiento de las RRI que se producen durante la infusión. Se administra a una velocidad de 25 mg/h durante 4 horas. No se debe aumentar la velocidad de infusión.
	Día 2 o bien Día 1 (continuación)	900 mg	Si no se produce ninguna RRI durante la infusión previa, se debe administrar a una velocidad de 50 mg/h. La velocidad de infusión puede aumentarse a razón de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h. Si el paciente sufre una RRI durante la infusión previa, se comenzará la administración a una velocidad de 25 mg/h. La velocidad de infusión puede aumentarse a razón de hasta 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.
	Día 8	1000 mg	Si no se produce ninguna RRI durante la infusión previa, cuya velocidad de infusión final fuera $\geq 100$ mg/h, las infusiones pueden iniciarse a una velocidad de 100 mg/h y aumentarse a razón de 100 mg/h cada 30 min hasta alcanzar una velocidad máxima de 400 mg/h.
	Día 15	1000 mg	
Ciclos 2-6	Día 1	1000 mg	Si el paciente sufre una RRI durante la infusión previa, se administrará a una velocidad de 50 mg/h. La velocidad de infusión puede aumentarse a razón de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.

#### Dosis diferidas u omitidas (LLC)

Si se omite una dosis prevista de Gazyva, se debe administrar tan pronto como sea posible; no se esperará hasta la siguiente dosis prevista. El intervalo de tratamiento previsto para Gazyva debe mantenerse entre las dosis.

#### Linfoma folicular

La dosis recomendada de Gazyva es de 1000 mg, administrados por vía i.v. tal como se indica en la tabla 3.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Linfoma folicular recidivante o resistente al tratamiento

En los pacientes con linfoma folicular que han presentado una recidiva después del tratamiento con rituximab o con una pauta terapéutica que contenga rituximab, o aquellos que no responden a este tratamiento, Gazyva debe administrarse en 6 ciclos de 28 días en combinación con bendamustina.

Los pacientes con linfoma folicular recidivante o resistente al tratamiento que presenten una respuesta completa o parcial o tengan una enfermedad estable deben seguir recibiendo Gazyva solo, en dosis de 1000 mg, como tratamiento de mantenimiento una vez cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo de hasta 2 años.

Tabla 3 Dosis y velocidad de infusión de Gazyva en los pacientes con LF

Día del ciclo de tratamiento		Dosis de GAZYVA	Velocidad de infusión Consúltense en la tabla 4 el tratamiento de las RRI que se producen durante la infusión.
Ciclo 1	Día 1	1000 mg	Se administra a una velocidad de 50 mg/h. La velocidad de infusión puede aumentarse a razón de hasta 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.
	Día 8	1000 mg	Si no se produce ninguna RRI o se produce una RRI de grado 1 durante la infusión previa, cuya velocidad de infusión final fuera $\geq 100$ mg/h, las infusiones pueden iniciarse a una velocidad de 100 mg/h y aumentarse a razón de 100 mg/h cada 30 min hasta alcanzar una velocidad máxima de 400 mg/h.
	Día 15	1000 mg	
Ciclos 2-6 o 2-8	Día 1	1000 mg	
Mantenimiento de los pacientes con LF	Cada 2 meses hasta la progresión o hasta 2 años	1000 mg	Si el paciente sufre una RRI de grado 2 o superior durante la infusión previa, se administrará a una velocidad de 50 mg/h. La velocidad de infusión puede aumentarse a razón de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Dosis diferidas u omitidas (LF)

Si se omite una dosis prevista de Gazyva, se debe administrar tan pronto como sea posible; no se omitirá ni se esperará hasta la siguiente dosis prevista.

Si antes del día 8 del ciclo 1 o del día 15 del ciclo 1 se producen reacciones adversas que exijan retrasar el tratamiento, dichas dosis deben administrarse tras la resolución de las reacciones adversas. En tales casos, todas las visitas posteriores y el inicio del ciclo 2 se moverán para adaptarse al retraso del ciclo 1.

Durante el mantenimiento, se debe mantener la pauta posológica original en las dosis subsiguientes.

Ajustes posológicos durante el tratamiento (todas las indicaciones)

No se recomienda reducir la dosis de Gazyva.

Para el tratamiento de los eventos adversos sintomáticos (incluidas las RRI), véanse la tabla 4.

Tabla 4 Pautas para la modificación de la velocidad de infusión en caso de reacciones relacionadas con la infusión

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<p><b>Grado 4 (potencialmente mortales)</b></p>	<p>Se debe detener la infusión y suspender permanentemente el tratamiento.</p>
<p><b>Grado 3 (graves)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se debe interrumpir temporalmente la infusión y tratar los síntomas.</li> <li>• Cuando hayan remitido los síntomas, se reanudará la infusión a una velocidad que sea como máximo la mitad de la velocidad previa (la velocidad que se estuviera utilizando en el momento en que se produjo la RRI).</li> <li>• Si el paciente no sufre ningún otro síntoma de RRI, se puede reanudar el aumento escalonado de la velocidad de infusión según los incrementos e intervalos que sean apropiados para la dosis del tratamiento (v. tablas 2 y 3).             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>En los pacientes con LLC</u> que reciben la dosis del día 1 del ciclo 1 dividida en 2 días, la velocidad de infusión del día 1 puede aumentarse hasta 25 mg/h al cabo de 1 hora, pero sin aumentarla más.</li> </ul> </li> <li>• Se debe interrumpir la infusión y suspender permanentemente el tratamiento si el paciente sufre por segunda vez una RRI de grado 3.</li> </ul>
<p><b>Grado 1-2 (leves y moderadas)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se reducirá la velocidad de infusión y se tratarán los síntomas.</li> <li>• Cuando se hayan resuelto los síntomas, se continuará la infusión.</li> <li>• Si el paciente no sufre ningún otro síntoma de RRI, se puede reanudar el aumento escalonado de la velocidad de infusión según los incrementos e intervalos que sean apropiados para la dosis del tratamiento (v. tablas 2 y 3).             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>En los pacientes con LLC</u> que reciben la dosis del día 1 del ciclo 1 dividida en 2 días, la velocidad de infusión del día 1 puede aumentarse hasta 25 mg/h al cabo de 1 hora, pero sin aumentarla más.</li> </ul> </li> </ul>

**Pautas posológicas especiales**

**Niños**

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Gazyva en menores de 18 años.

**Ancianos**

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes ancianos.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Insuficiencia renal

No es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha estudiado el uso de Gazyva en pacientes con un CICr <30 ml/min.

#### Insuficiencia hepática

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Gazyva en pacientes con insuficiencia hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inseto CDS Versión 7.0 de Febrero de 2017. Aprobado mediante Resolución 2018052947 de 06-Diciembre-2018.
- Información para prescribir CDS Versión 7.0 de Febrero de 2017. Aprobado mediante Resolución 2018052947 de 06-Diciembre-2018.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

#### 3.6.9 RECOMBINATE 250UI RECOMBINATE 500UI RECOMBINATE 1000UI

Expediente : 20010101  
Radicado : 20181205499 / 20191106667  
Fecha : 06/06/2019  
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S

#### Composición:

Factor antihemofílico VIII recombinante (rAHF) 250UI.  
Factor antihemofílico VIII recombinante (rAHF) 500UI.  
Factor antihemofílico VIII recombinante (rAHF) 1000UI.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

**Indicaciones:**

El factor antihemofílico recombinante está indicado en hemofilia tipo A (hemofilia clásica) para la prevención y control de episodios hemorrágicos relacionados con la deficiencia de dicho factor. Indicado en el manejo de pacientes en perioperatorio con hemofilia tipo A. El medicamento puede ser de utilidad terapéutica en pacientes que hayan adquirido inhibidores AHF que no excedan 10 bethesda U/mL. Tratamiento de inmunotolerancia inducida (sigla en inglés ITI).

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a proteínas de ratón, hámster o bovina o a cualquiera de los componentes del producto. Úsese bajo estricta vigilancia médica. Si se producen reacciones alérgicas debe ser suspendido el producto y seguir los procedimientos específicos para la terapia de shock, en caso de que el paciente conozca su tendencia hacia las alergias debe administrarse profilácticamente antihistamínicos y corticosteroides. En los pacientes hemofílicos después de la administración inicial de productos concentrados de factor VIII se debe efectuar la prueba de antígenos contra el factor VIII. En embarazo y lactancia se debe evaluar el balance riesgo / beneficio para su empleo.

**Precauciones y advertencias:**

**Advertencias:**

**General**

La respuesta clínica a Recombinate podría variar. Si no se controla el sangrado con la dosis recomendada, se sugiere medir la concentración de Factor VIII en el plasma y administrar una dosis de Recombinate suficiente para lograr una respuesta clínica satisfactoria.

Si la concentración de Factor VIII en el plasma del paciente no aumenta como se esperaba o no se controla el sangrado después de administrar la dosis esperada, se debe suponer la presencia de inhibidores (anticuerpos neutralizantes) y se deberían realizar pruebas apropiadas.

**Anafilaxia y reacciones por hipersensibilidad graves**

Se han documentado informes de reacciones por hipersensibilidad de tipo alérgico, como la anafilaxia, con recombinante, las cuales se manifiestan con mareos, prurito, sarpullido, urticaria, rubor, angioedema o hinchazón del rostro, falta de aire, palidez, fiebre alta, náusea, parestesia, hipotensión y pérdida de la conciencia. Si se presentan síntomas, suspenda el uso de recombinante y busque tratamiento de emergencia inmediato. recombinante contiene cantidades diminutas de proteínas de bovino, inmunoglobulina G de ratón (MulgG) y proteínas de hámster (CHO). Los pacientes tratados con este producto podrían desarrollar hipersensibilidad a estas proteínas de mamífero no humanas.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Anticuerpos neutralizantes

Es recomendable que los pacientes tratados con productos de Factor antihemofílico (AHF) sean vigilados estrechamente en cuanto a la formación de inhibidores del Factor VIII mediante observaciones clínicas y pruebas de laboratorio apropiadas. Se ha documentado la formación de inhibidores después de la administración de Recombinate, sobre todo en pacientes no tratados previamente y en pacientes tratados previamente en forma mínima. El riesgo de formación de inhibidores está relacionado con el grado de exposición al Factor VIII, siendo mayor durante los primeros 20 días de exposición, y por otros factores genéticos y ambientales. El riesgo de desarrollo de inhibidores depende de un número de factores relacionados con las características del paciente (ej. tipo de mutación genética del Factor VIII, historia familiar, etnia), los cuales se cree que representan los factores de riesgo más significativos para la formación de inhibidores. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad de Factor VIII en el plasma, o si el sangrado no se controla con la dosis esperada, se debería realizar un ensayo que mida la concentración de inhibidores del Factor VIII.

### Precauciones:

#### Generales

Previamente a la administración de Recombinate [Factor antihemofílico (recombinante)] es fundamental haber identificado el defecto de coagulación como deficiencia de Factor VIII. No se deben esperar beneficios de este producto en el tratamiento de otras deficiencias de la coagulación.

Formación de anticuerpos a la proteína de ratón, de hámster o de bovinos.

Como recombinante contiene cantidades traza de proteínas de ratón (máximo de 0.1 ng/UI de recombinante), proteína de hámster (máximo de 1.5 ng de proteína CHO/UI de recombinante) y proteína de bovino (máximo de 1 ng BSA/UI Recombinate), existe una remota posibilidad de que los pacientes tratados con este producto puedan desarrollar hipersensibilidad a estas proteínas de mamíferos no humanos.

### Información para pacientes:

Los pacientes y los médicos deben tratar acerca de los riesgos y beneficios de este producto.

Se han observado reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con recombinante. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos tempranos de hipersensibilidad incluyendo urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancia, hipotensión, síntomas de edema laríngeo y anafilaxis. Se debe aconsejar a los pacientes que suspendan de inmediato el uso del producto y que se pongan en contacto con sus médicos en caso de que se produzca alguno de estos síntomas. Adicionalmente, los pacientes deben estar

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



informados que puede ocurrir irritación local cuando se infunde recombinante reconstituido con 5 ml de Agua Estéril para inyección.

#### Pruebas de laboratorio

- Vigile los niveles de actividad de Factor VIII en el plasma mediante el ensayo de coagulación de una etapa, para confirmar que se alcancen y se mantengan las concentraciones adecuadas de Factor VIII cuando estén indicadas clínicamente..
- Vigile el desarrollo de inhibidores al Factor VIII. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad de Factor VIII en el plasma o no se controla el sangrado con la dosis esperada de recombinante, realice un ensayo para determinar si está presente un inhibidor del Factor VIII. Use Unidades Bethesda (UB) para titular los inhibidores.
  - Si la concentración de inhibidores es inferior a 10 UB por ml, la administración de más concentrado de recombinante podría neutralizar a los inhibidores y permitir la respuesta hemostática apropiada.
  - Es posible que no se logre la hemostasia adecuada si los títulos de inhibidores están por encima de 10 UB por ml. El título de inhibidores podría aumentar después de la infusión de recombinante como consecuencia de una respuesta de memoria al Factor VIII. En tales pacientes el tratamiento o la prevención de sangrados requiere el uso de tratamientos y agentes terapéuticos alternativos.

#### Carcinogénesis, mutagénesis, efectos sobre la fertilidad

La mutagenicidad de recombinante fue sometida a prueba en dosis que superaban considerablemente las concentraciones plasmáticas *in vitro*, y en dosis hasta diez veces las dosis clínicas máximas esperadas *in vivo*. En esta concentración, no causó mutaciones inversas, aberraciones cromosómicas ni aumentos en la formación de micronúcleos en los eritrocitos policromáticos de la médula ósea. No se han realizado estudios con animales para evaluar su potencial carcinogénico.

#### Uso pediátrico:

El uso de recombinante es apropiado en niños de todas las edades, incluyendo recién nacidos. Se han realizado estudios de eficacia y de seguridad en niños tanto previamente tratados (n=23) como no tratados previamente (n=75) (Ver Farmacología clínica y precauciones).

#### Embarazo

Categoría de riesgo en el Embarazo C. No se han realizado estudios de reproducción en animales con recombinante. La seguridad de recombinante para el uso en mujeres embarazadas no ha sido establecida. Se desconoce si recombinante puede causar daño fetal al ser administrado a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva.

Sólo se debe administrar recombinante a una mujer embarazada en casos estrictamente necesarios.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Madres lactantes

Se desconoce si este medicamento pasa a la leche materna. Puesto que muchos medicamentos pasan a la leche materna, se debe tener precaución al administrar recombinante a madres que dan el pecho. Se recomienda administrar recombinante a madres que dan el pecho solo en casos clínicamente necesarios.

Reacciones adversas:

Reacciones Adversas:

### Reacciones Adversas de Ensayos Clínicos

Durante estudios clínicos controlados con Recombinate, 210 sujetos inscritos, los efectos adversos comúnmente reportados fueron escalofríos, enrojecimiento, salpullido y epistaxis.

Clasificación por Sistema de Órganos	Término Médico Preferencial	Número de sujetos	% de sujetos Evaluables*
Desordenes Gastrointestinales	Nausea	1	0.48
Desordenes en General y Condiciones del sitio de Administración	Escalofríos Fatiga Pirexia	3	1.43
		1	0.48
		1	0.48
Infecciones e Infestaciones	Infección de oído	1	0.48
Investigaciones	Test de estimulación acústica anormal	1	0.48
Desordenes de tejido musculoesquelético y conectivo	Dolor de Extremidades	1	0.48
Desordenes del sistema nervioso	Mareos Temblores	1	0.48
		1	0.48
Desordenes respiratorios torácicos y del mediastino	Dolor orofaríngeo	1	0.48
Desordenes de la piel y tejido subcutáneo	Hiperhidrosis Prurito	1	0.48
	Salpullido	1	0.48
	Salpullido maculopapular	2	0.95
Desordenes Vasculares	Epistaxis Enrojecimiento Hematoma Hipotensión Palidez Enfriamiento Periférico	1	0.48
		1	0.48
		2	0.95
		1	0.48
		1	0.48

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



\* Numero de sujetos evaluables que experimentaron el evento/total de los sujetos evaluables (% relativo a 210, el número total de los sujetos únicos quienes recibieron al menos 1 infusión de Recombinate)

t Un sujeto experimentó 11 eventos por epistaxis.

Durante el estudio de los Pacientes Previamente Tratados (PPT), ninguno de los 71 sujetos desarrollo de novo evidencia de inhibidores de Factor VIII. Sin embargo, durante la fase 11/111 del estudio, 1 sujeto con una historia de inhibidores exhibió actividad inhibidora a los 6 meses (0.8 Unidades Bethesda [UB]), la cual se resolvió a los 9 meses. Otro sujeto en este estudio presentó inhibidor de FVIII detectable en la línea base (1.26 UB) y exhibió una respuesta anamnésica a los 6 meses (10.3 UB). Durante un estudio prospectivo de vigilancia farmacológica de sujetos que recibieron lotes de recombinante con niveles moderadamente altos de proteínas de célula de ovario de hámster chino (chinese hamster ovary, cho) ninguno de los 34 sujetos tratados desarrolló inhibidores del factor viii.

Durante el estudio de los pacientes no tratados (pnt), 22 de los 73 sujetos evaluados Desarrollaron inhibidores de factor viii. De estos, en 13 sujetos no se detectaron inhibidores de factor viii al final del estudio.

#### Reacciones adversas post-comercialización

Además de las reacciones adversas encontradas en los estudios clínicos, las reacciones adversas siguientes han sido reportadas en experiencia post comercialización. Estas reacciones adversas están listadas por clasificación por sistemas según el diccionario medico para actividades regulatorias meddra (versión 15.1) y luego por el sistema de codificación de meddra termino preferido en orden de gravedad.

Desordenes de la sangrey sistema linfatico: inhibidores de factor viii

Desordenes cardiacos: taquicardia, cianosis.

Desordenes gastrointestinales: vómitos, dolor abdominal

Desordenes en general y condiciones del sitio de administracion: malestar,

Reacciones en el sitio de inyección, dolor y malestar en el pecho

Desordenes del sistema inmune: reacción anafiláctica, hipersensibilidad

Desordenes del sistema nervioso: perdida de la conciencia, dolor de cabeza, parestesia.

Desordenes respiratorios, toracicos y mediastinales: disnea, tos,

Desordenes de la piel y tejido subcutaneo: angioedema, urticaria, eritema.

#### Interacciones:

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación y administración:

La potencia biológica se determina mediante un ensayo in vitro el cual utiliza un estándar de concentrado de FVIII relacionado con el Estándar Internacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el Factor VIII: Concentrados C y es evaluado mediante la metodología apropiada para asegurar la precisión de los resultados.

El pico esperado in vivo aumenta el nivel expresado en Factor VIII expresado como UI/dL de plasma o en un % (porcentaje) del nivel normal puede calcularse multiplicando la dosis administrada por kg de peso corporal (UI/kg) por dos. Este cálculo se basa en los hallazgos clínicos de Abildgaard et al 4 y está avalado por los datos generados por 419 estudios de farmacocinética clínica con Recombinate realizados en 67 pacientes a lo largo del tiempo. Estos datos farmacocinéticos demostraron un pico de recuperación de un punto por encima del nivel basal previo a la infusión de aproximadamente 2.0 UI/kg de peso corporal.

Ejemplos (asumiendo que el nivel inicial de Factor VIII de los pacientes está en <1%):

1. Una dosis de 1,750 UI Recombinate administrada a un paciente de 70 kg, por ejemplo, 25UI/kg (1750 UI/70kg), debería producir un aumento pico esperado de FVIII posterior a la infusión de  $25 \text{ UI/kg} \times 2 \text{ (UI/dl)/(UI/kg)} = 50 \text{ UI/dl}$  (50% de lo normal).
2. Se necesita un nivel pico del 70% en un niño de 40 kg de peso. En este caso, la dosis adecuada sería de  $70 \text{ UI/dL} / \{ [2 \text{ UI/dL}] / [\text{UI/kg}] \} \cdot 40 \text{ kg} = 1400 \text{ UI}$ .

Esquema recomendado de dosificación:

La supervisión del médico en la dosis es requerida. El siguiente esquema de dosificación puede ser usado como una guía.

Hemorragia		
Grado de la Hemorragia	Actividad requerida del FVIII posterior a la infusión en la sangre (como un % del normal o UI/dl)	Frecuencia de la infusión

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hemartrosis temprana, episodio de sangrado muscular o episodio de sangrado oral	20-40	Iniciar la infusión cada 12 a 24 horas durante uno a tres días hasta que el episodio de sangrado cese (indicado por el alivio del dolor) o se logre la curación.
Hemartrosis mas extensa, episodio de sangrado muscular o hematoma	30-60	Repetir las infusiones cada 12 a 24 horas durante (por lo general) tres días o más, hasta que cesen el dolor y la incapacidad.
Episodios de sangrado potencialmente fatales (como sangrado intracraneal, episodio de sangrado en garganta o sangrado abdominal severo)	60-100	Repetir las infusiones cada 8 a 24 horas hasta que se resuelva el episodio de sangrado.
<b>Cirugía</b>		
Tipo de operacion		
Cirugía menor, incluyendo extracción dental	60-80	Una infusión simple más terapia con antifibrinolítico oral dentro de una hora es suficiente para aproximadamente el 70% de los casos.
Cirugía mayor	80-100 (pre y post operatorio)	Repetir la infusión cada 8 a 24 horas dependiendo del estado de salud

Si la hemorragia no se controla con la dosis recomendada, el nivel de Factor VIII en el plasma debe ser determinado y una dosis suficiente de Recombinate debe ser administrada para alcanzar una respuesta clínica satisfactoria.

El control minucioso de la terapia de sustitución es especialmente importante en casos de cirugía mayor o hemorragias que sean potencialmente fatales. En presencia de inhibidores de título bajo, podría ser necesario administrar dosis mayores que las recomendadas para los cuidados estándar. Aunque es posible calcular la dosis con los datos proporcionados

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



anteriormente, se recomienda que, siempre que sea posible, se realicen las adecuadas pruebas de laboratorio -incluyendo la actividad del FVIII- con el plasma del paciente en los intervalos apropiados para asegurar que se han logrado los niveles adecuados de Factor VIII y que estos se mantienen. Los pacientes deben ser evaluados por el desarrollo de inhibidores de Factor VIII, si los niveles esperados de actividad del Factor VIII en el plasma no son alcanzados, o si las hemorragias no son controladas con una dosis apropiada.

Condición de venta: Venta con fórmula médica / Uso Institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019004467 emitido mediante Acta No. 01 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.11, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión basada en el CCDS Código: CCSI20320130415 Revisado en Nov 2016
- Información para prescribir Versión basada en el CCDS Código: CCSI20320130415
- Declaración sucinta Versión basada en el CCDS Código: CCSI20320130415

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 01 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.11., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:**

**Factor antihemofílico VIII recombinante (rAHF) 250UI.**

**Factor antihemofílico VIII recombinante (rAHF) 500UI.**

**Factor antihemofílico VIII recombinante (rAHF) 1000UI.**

**Forma farmacéutica: Polvo liofilizado**

**Indicaciones:**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El factor antihemofílico recombinante está indicado en hemofilia tipo A (hemofilia clásica) para la prevención y control de episodios hemorrágicos relacionados con la deficiencia de dicho factor. Indicado en el manejo de pacientes en perioperatorio con hemofilia tipo A. El medicamento puede ser de utilidad terapéutica en pacientes que hayan adquirido inhibidores AHF que no excedan 10 bethesda U/mL. Tratamiento de inmunotolerancia inducida (sigla en inglés ITI).

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a proteínas de ratón, hámster o bovina o a cualquiera de los componentes del producto. Úsese bajo estricta vigilancia médica. Si se producen reacciones alérgicas debe ser suspendido el producto y seguir los procedimientos específicos para la terapia de shock, en caso de que el paciente conozca su tendencia hacia las alergias debe administrarse profilácticamente antihistamínicos y corticosteroides. En los pacientes hemofílicos después de la administración inicial de productos concentrados de factor VIII se debe efectuar la prueba de antígenos contra el factor VIII. En embarazo y lactancia se debe evaluar el balance riesgo / beneficio para su empleo.

**Precauciones y advertencias:**

**Advertencias:**

**General**

La respuesta clínica a Recombinate podría variar. Si no se controla el sangrado con la dosis recomendada, se sugiere medir la concentración de Factor VIII en el plasma y administrar una dosis de Recombinate suficiente para lograr una respuesta clínica satisfactoria.

Si la concentración de Factor VIII en el plasma del paciente no aumenta como se esperaba o no se controla el sangrado después de administrar la dosis esperada, se debe suponer la presencia de inhibidores (anticuerpos neutralizantes) y se deberían realizar pruebas apropiadas.

**Anafilaxia y reacciones por hipersensibilidad graves**

Se han documentado informes de reacciones por hipersensibilidad de tipo alérgico, como la anafilaxia, con recombinante, las cuales se manifiestan con mareos, prurito, sarpullido, urticaria, rubor, angioedema o hinchazón del rostro, falta de aire, palidez, fiebre alta, náusea, parestesia, hipotensión y pérdida de la conciencia. Si se presentan síntomas, suspenda el uso de recombinante y busque tratamiento de emergencia inmediato. recombinante contiene cantidades diminutas de proteínas de bovino, inmunoglobulina G de ratón (MulgG) y proteínas de hámster (CHO). Los pacientes tratados con este producto podrían desarrollar hipersensibilidad a estas proteínas de mamífero no humanas.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### **Anticuerpos neutralizantes**

Es recomendable que los pacientes tratados con productos de Factor antihemofílico (AHF) sean vigilados estrechamente en cuanto a la formación de inhibidores del Factor VIII mediante observaciones clínicas y pruebas de laboratorio apropiadas. Se ha documentado la formación de inhibidores después de la administración de Recombinate, sobre todo en pacientes no tratados previamente y en pacientes tratados previamente en forma mínima. El riesgo de formación de inhibidores está relacionado con el grado de exposición al Factor VIII, siendo mayor durante los primeros 20 días de exposición, y por otros factores genéticos y ambientales. El riesgo de desarrollo de inhibidores depende de un número de factores relacionados con las características del paciente (ej. tipo de mutación genética del Factor VIII, historia familiar, etnia), los cuales se cree que representan los factores de riesgo más significativos para la formación de inhibidores .. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad de Factor VIII en el plasma, o si el sangrado no se controla con la dosis esperada, se debería realizar un ensayo que mida la concentración de inhibidores del Factor VIII.

### **Precauciones:**

#### **Generales**

Previamente a la administración de Recombinate [Factor antihemofílico (recombinante)] es fundamental haber identificado el defecto de coagulación como deficiencia de Factor VIII. No se deben esperar beneficios de este producto en el tratamiento de otras deficiencias de la coagulación.

**Formación de anticuerpos a la proteína de ratón, de hámster o de bovinos.**

Como recombinante contiene cantidades traza de proteínas de ratón (máximo de 0.1 ng/UI de recombinante), proteína de hámster (máximo de 1.5 ng de proteína CHO/UI de recombinante) y proteína de bovino (máximo de 1 ng BSA/UI Recombinate), existe una remota posibilidad de que los pacientes tratados con este producto puedan desarrollar hipersensibilidad a estas proteínas de mamíferos no humanos.

### **Información para pacientes:**

Los pacientes y los médicos deben tratar acerca de los riesgos y beneficios de este producto.

Se han observado reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con recombinante. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos tempranos de hipersensibilidad incluyendo urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancia, hipotensión, síntomas de edema laríngeo y anafilaxis. Se debe aconsejar a los pacientes que suspendan de inmediato el uso del producto y que se pongan en

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



contacto con sus médicos en caso de que se produzca alguno de estos síntomas. Adicionalmente, los pacientes deben estar informados que puede ocurrir irritación local cuando se infunde recombinante reconstituido con 5 ml de Agua Estéril para inyección.

#### Pruebas de laboratorio

- Vigile los niveles de actividad de Factor VIII en el plasma mediante el ensayo de coagulación de una etapa, para confirmar que se alcancen y se mantengan las concentraciones adecuadas de Factor VIII cuando estén indicadas clínicamente..
- Vigile el desarrollo de inhibidores al Factor VIII. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad de Factor VIII en el plasma o no se controla el sangrado con la dosis esperada de recombinante, realice un ensayo para determinar si está presente un inhibidor del Factor VIII. Use Unidades Bethesda (UB) para titular los inhibidores.
  - Si la concentración de inhibidores es inferior a 10 UB por ml, la administración de más concentrado de recombinante podría neutralizar a los inhibidores y permitir la respuesta hemostática apropiada.
  - Es posible que no se logre la hemostasia adecuada si los títulos de inhibidores están por encima de 10 UB por ml. El título de inhibidores podría aumentar después de la infusión de recombinante como consecuencia de una respuesta de memoria al Factor VIII. En tales pacientes el tratamiento o la prevención de sangrados requiere el uso de tratamientos y agentes terapéuticos alternativos.

#### Carcinogénesis, mutagénesis, efectos sobre la fertilidad

La mutagenicidad de recombinante fue sometida a prueba en dosis que superaban considerablemente las concentraciones plasmáticas in vitro, y en dosis hasta diez veces las dosis clínicas máximas esperadas in vivo. En esta concentración, no causó mutaciones inversas, aberraciones cromosómicas ni aumentos en la formación de micronúcleos en los eritrocitos policromáticos de la médula ósea. No se han realizado estudios con animales para evaluar su potencial carcinogénico.

#### Uso pediátrico:

El uso de recombinante es apropiado en niños de todas las edades, incluyendo recién nacidos. Se han realizado estudios de eficacia y de seguridad en niños tanto previamente tratados (n=23) como no tratados previamente (n=75).

#### Embarazo

Categoría de riesgo en el Embarazo C. No se han realizado estudios de reproducción en animales con recombinante. La seguridad de recombinante para el uso en mujeres embarazadas no ha sido establecida. Se desconoce si recombinante puede causar daño fetal al ser administrado a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sólo se debe administrar recombinante a una mujer embarazada en casos estrictamente necesarios.

**Madres lactantes**

Se desconoce si este medicamento pasa a la leche materna. Puesto que muchos medicamentos pasan a la leche materna, se debe tener precaución al administrar recombinante a madres que dan el pecho. Se recomienda administrar recombinante a madres que dan el pecho solo en casos clínicamente necesarios.

Reacciones adversas:

Reacciones Adversas:

**Reacciones Adversas de Ensayos Clínicos**

Durante estudios clínicos controlados con Recombinate, 210 sujetos inscritos, los efectos adversos comúnmente reportados fueron escalofríos, enrojecimiento, salpullido y epistaxis.

Clasificación por Sistema de Órganos	Termino Médico Preferencial	Número de sujetos	% de sujetos Evaluables*
Desordenes Gastrointestinales	Nausea	1	0.48
Desordenes en General y Condiciones del sitio de Administración	Escalofríos Fatiga Pirexia	3	1.43
		1	0.48
		1	0.48
Infecciones e Infestaciones	Infección de oído	1	0.48
Investigaciones	Test de estimulación acústica anormal	1	0.48
Desordenes de tejido musculoesquelético y conectivo	Dolor de Extremidades	1	0.48
Desordenes del sistema nervioso	Mareos Temblores	1	0.48
		1	0.48
Desordenes respiratorios torácicos y del mediastino	Dolor orofaríngeo	1	0.48
Desordenes de la piel y tejido subcutáneo	Hiperhidrosis Prurito Salpullido Salpullido maculopapular	1	0.48
		1	0.48
		2	0.95
		1	0.48

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Desordenes Vasculares	Epistaxis Enrojecimiento	1t	0.48
	Hematoma Hipotensión	2	0.95
	Palidez	1	0.48
	Enfriamiento Periférico	1	0.48
		1	0.48

\* Numero de sujetos evaluables que experimentaron el evento/total de los sujetos evaluables (% relativo a 210, el número total de los sujetos únicos quienes recibieron al menos 1 infusión de Recombinate)

t Un sujeto experimentó 11 eventos por epistaxis.

Durante el estudio de los Pacientes Previamente Tratados (PPT), ninguno de los 71 sujetos desarrollo de novo evidencia de inhibidores de Factor VIII. Sin embargo, durante la fase 11/111 del estudio, 1 sujeto con una historia de inhibidores exhibió actividad inhibidora a los 6 meses (0.8 Unidades Bethesda [UB]), la cual se resolvió a los 9 meses. Otro sujeto en este estudio presentó inhibidor de FVIII detectable en la línea base (1.26 UB) y exhibió una respuesta anamnésica a los 6 meses (10.3 UB). Durante un estudio prospectivo de vigilancia farmacológica de sujetos que recibieron lotes de recombinante con niveles moderadamente altos de proteínas de célula de ovario de hámster chino (chinese hamster ovary, cho) ninguno de los 34 sujetos tratados desarrolló inhibidores del factor viii.

Durante el estudio de los pacientes no tratados (pnt), 22 de los 73 sujetos evaluados Desarrollaron inhibidores de factor viii. De estos, en 13 sujetos no se detectaron inhibidores de factor viii al final del estudio.

#### Reacciones adversas post-comercialización

Además de las reacciones adversas encontradas en los estudios clínicos, las reacciones adversas siguientes han sido reportadas en experiencia post comercialización. Estas reacciones adversas están listadas por clasificación por sistemas según el diccionario medico para actividades regulatorias meddra (versión 15.1) y luego por el sistema de codificación de meddra termino preferido en orden de gravedad.

**Desordenes de la sangrey sistema linfatico: inhibidores de factor viii**

**Desordenes cardiacos: taquicardia, cianosis.**

**Desordenes gastrointestinales: vómitos, dolor abdominal**

**Desordenes en general y condiciones del sitio de administracion: malestar,**

**Reacciones en el sitio de inyección, dolor y malestar en el pecho**

**Desordenes del sistema inmune: reacción anafiláctica, hipersensibilidad**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Desordenes del sistema nervioso: pérdida de la conciencia, dolor de cabeza, parestesia. Desordenes respiratorios, torácicos y mediastinales: disnea, tos, Desordenes de la piel y tejido subcutáneo: angioedema, urticaria, eritema.**

**Interacciones:**

**Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos**

**Vía de administración: Intravenosa**

**Dosificación y Grupo etario:**

**Dosificación y administración:**

La potencia biológica se determina mediante un ensayo *in vitro* el cual utiliza un estándar de concentrado de FVIII relacionado con el Estándar Internacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el Factor VIII: Concentrados C y es evaluado mediante la metodología apropiada para asegurar la precisión de los resultados.

El pico esperado *in vivo* aumenta el nivel expresado en Factor VIII expresado como UI/dL de plasma o en un % (porcentaje) del nivel normal puede calcularse multiplicando la dosis administrada por kg de peso corporal (UI/kg) por dos. Este cálculo se basa en los hallazgos clínicos de Abildgaard et al 4 y está avalado por los datos generados por 419 estudios de farmacocinética clínica con Recombinate realizados en 67 pacientes a lo largo del tiempo. Estos datos farmacocinéticos demostraron un pico de recuperación de un punto por encima del nivel basal previo a la infusión de aproximadamente 2.0 UI/kg de peso corporal.

**Ejemplos (asumiendo que el nivel inicial de Factor VIII de los pacientes está en <1%):**

1. Una dosis de 1,750 UI Recombinate administrada a un paciente de 70 kg, por ejemplo, 25UI/kg (1750 UI/70kg), debería producir un aumento pico esperado de FVIII posterior a la infusión de  $25 \text{ UI/kg} \times 2 \text{ (UI/dl)/(UI/kg)} = 50 \text{ UI/dl}$  (50% de lo normal).
2. Se necesita un nivel pico del 70% en un niño de 40 kg de peso. En este caso, la dosis adecuada sería de  $70 \text{ UI/dL} / \{ [2 \text{ UI/dL}] / [\text{UI/kg}] \} \cdot 40 \text{ kg} = 1400 \text{ UI}$ .

**Esquema recomendado de dosificación:**

La supervisión del médico en la dosis es requerida. El siguiente esquema de dosificación puede ser usado como una guía.

**Hemorragia**

Acta No. 13 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<b>Grado de la Hemorragia</b>	<b>Actividad requerida del FVIII posterior a la infusión en la sangre (como un % del normal o UI/dl)</b>	<b>Frecuencia de la infusión</b>
<b>Hemartrosis temprana, episodio de sangrado muscular o episodio de sangrado oral</b>	<b>20-40</b>	<b>Iniciar la infusión cada 12 a 24 horas durante uno a tres días hasta que el episodio de sangrado cese (indicado por el alivio del dolor) o se logre la curación.</b>
<b>Hemartrosis mas extensa, episodio de sangrado muscular o hematoma</b>	<b>30-60</b>	<b>Repetir las infusiones cada 12 a 24 horas durante (por lo general) tres días o más, hasta que cesen el dolor y la incapacidad.</b>
<b>Episodios de sangrado potencialmente fatales (como sangrado intracraneal, episodio de sangrado en garganta o sangrado abdominal severo)</b>	<b>60-100</b>	<b>Repetir las infusiones cada 8 a 24 horas hasta que se resuelva el episodio de sangrado.</b>
<b>Cirugía</b>		
<b>Tipo de operacion</b>		
<b>Cirugía menor, incluyendo extracción dental</b>	<b>60-80</b>	<b>Una infusión simple más terapia con antifibrinolítico oral dentro de una hora es suficiente para aproximadamente el 70% de los casos.</b>
<b>Cirugía mayor</b>	<b>80-100 (pre y post operatorio)</b>	<b>Repetir la infusión cada 8 a 24 horas dependiendo del estado de salud</b>

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si la hemorragia no se controla con la dosis recomendada, el nivel de Factor VIII en el plasma debe ser determinado y una dosis suficiente de Recombinate debe ser administrada para alcanzar una respuesta clínica satisfactoria.

El control minucioso de la terapia de sustitución es especialmente importante en casos de cirugía mayor o hemorragias que sean potencialmente fatales. En presencia de inhibidores de título bajo, podría ser necesario administrar dosis mayores que las recomendadas para los cuidados estándar. Aunque es posible calcular la dosis con los datos proporcionados anteriormente, se recomienda que, siempre que sea posible, se realicen las adecuadas pruebas de laboratorio -incluyendo la actividad del FVIII- con el plasma del paciente en los intervalos apropiados para asegurar que se han logrado los niveles adecuados de Factor VIII y que estos se mantienen. Los pacientes deben ser evaluados por el desarrollo de inhibidores de Factor VIII, si los niveles esperados de actividad del Factor VIII en el plasma no son alcanzados, o si las hemorragias no son controladas con una dosis apropiada.

**Condición de venta: Venta con fórmula médica / Uso Institucional**

**Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10**

**Factor antihemofílico VIII recombinante (rAHF). Polvo liofilizado. 250UI. 500UI. 1000UI.**

**Forma farmacéutica: Polvo liofilizado**

**Así mismo, la Sala recomienda aprobar:**

- **Inserto Versión basada en el CCDS Código: CCSI20320130415 Revisado en Nov 2016**
- **Infomación para prescribir Versión basada en el CCDS Código: CCSI20320130415**
- **Declaración sucinta Versión basada en el CCDS Código: CCSI20320130415**

De acuerdo con información allegada relacionada con la versión 1.0 del PGR se considera que los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**3.6.10 SIAX®**

Expediente : 19994617  
Radicado : 20181236945 / 20191113560  
Fecha : 14/06/2019  
Interesado : Global Skin Ltda

**Composición:**

Cada vial contiene 100U de Toxina Botulinica Tipo A purificada de Clostridium Botulinum Cepa Hall

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

**Indicaciones:**

1. Siax® está indicado para el tratamiento del blefaroespasmio esencial benigno en pacientes de 18 años de edad y mayores.
2. Siax® está indicado para el tratamiento de la deformidad de pie equino debido a la espasticidad en pacientes pediátricos con parálisis cerebral de 2 años de edad y mayores.
3. Mejora temporal de las arrugas glabellares serias que van desde moderadas a severas asociadas con las actividades del musculo corrugador y/o músculo procer en adultos mayores de 20 años y menores de 65 años.

**Contraindicaciones**

Siax® no se debe administrar a los siguientes pacientes:

1. Pacientes con reacciones de hipersensibilidad a alguno de los ingredientes
2. Pacientes Con alteraciones funcionales neuromusculares sistémicas (miastenia gravis severa, síndrome de Lambert – Eaton, esclerosis lateral amiotrófica, etc.) (El efecto de relajación del musculo de este medicamento puede empeorar la enfermedad)
3. Pacientes con disfunción respiratoria severa mientras utilizan Siax ® para distonía cervical.
4. Mujeres que están embarazadas o pueden quedar embarazadas y madres lactantes.

Siax® se debe administrar con precaución a los siguientes pacientes:

1. Pacientes que están tomando un relajante muscular (Tubocurarina sódica, Dantroleno sódico, etc) (Pueden estar en riesgo de desarrollar disfagia o aumento del efecto de relajación muscular)

Los pacientes que están tomando clorhidrato de espectinomina, antibióticos amino glucósidos (sulfato de gentamicina, sulfato de neomicina, etc) antibióticos polipéptidos (sulfato de polimixina B, etc) antibióticos de tetraciclina, antibióticos de lincosamida, relajante muscular (Baclofeno, etc) anticolinérgicos (Bromuro de butilescopolamina, clorhidrato de

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



trihexifenidilo, etc) benzodiazepinas y medicamentos similares (Diazepam, etizolam, etc) benzamidas (clorhidrato de tiaprida, sulpirida, etc) y medicamentos con efecto de relajación muscular pueden estar en riesgo de desarrollar disfagia o de aumentar el efecto de relajación muscular.

#### Precauciones y advertencias:

Como el componente activo de este medicamento es la toxina tipo A de Clostridium botulinum una neurotoxina que se deriva de Clostridium botulinum, las dosis recomendadas y la frecuencia de administración se deben observar con un cabal conocimiento de las precauciones de uso. Los médicos que administran el medicamento deben entender la anatomía neuromuscular correspondiente del área comprometida y las alteraciones de la anatomía debidas a procedimientos quirúrgicos anteriores. También se requiere un conocimiento de las técnicas electromiográficas corrientes para la administración del medicamento. No se deben exceder la dosis recomendada y la frecuencia de administración de Siaux®

1. Difusión del efecto de la toxina: En algunos casos, el efecto de la toxina botulínica puede observarse más allá del sitio de la inyección. Los síntomas pueden incluir astenia, debilidad muscular generalizada, diplopía, ptosis, disfagia, disfonía, disartria, incontinencia urinaria y dificultades respiratorias. Las dificultades para deglutir y para respirar pueden poner en peligro la vida y han existido reportes de muerte relacionada con la difusión de los efectos de la toxina. El riesgo de síntomas probablemente es mas grande en niños tratados con espasticidad pero pueden también ocurrir síntomas en adultos tratados con espasticidad y otras condiciones. Los síntomas con difusión del efecto de la toxina se han reportado con dosis comparables o menores que las dosis utilizadas para tratar la distonía cervical.
2. Reacciones de hipersensibilidad: Raras veces se han reportado reacciones serias y/o inmediatas de hipersensibilidad con otros productos de toxina botulínica. Estas reacciones incluyen anafilaxia, urticaria, edema del tejido blando y disnea. Se ha reportado un caso fatal de anafilaxia con otro producto de toxina botulínica en el cual se utilizó lidocaína como un diluyente, pero el agente causal no se pudo determinar confiablemente. Si ocurre esta reacción, se debe suspender la inyección del medicamento y se debe iniciar inmediatamente terapia médica apropiada.
3. Alteraciones neuromusculares preexistentes: las personas con enfermedades neuropáticas motoras periféricas (por ejemplo, esclerosis lateral amiotrófica o neuropatía motriz) o alteraciones funcionales neuromusculares (por ejemplo, miastenia gravis o síndrome de Lambert-Eaton) pueden estar en mayor riesgos de efectos sistémicos clínicamente significativos incluyendo disfagia severa y compromiso respiratorio a dosis típicas de inyección con toxina botulínica. La literatura médica publicada con otro producto de toxina botulínica ha reportado casos raros de administración de una toxina botulínica a pacientes con desordenes neuromusculares conocidos o no reconocidos donde los

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- pacientes han presentado sensibilidad extrema a los efectos sistémicos a dosis clínicas típicas. En algunos de estos casos la disfagia ha perdurado varios meses y ha requerido la colocación de un tubo para alimentación gástrica.
4. Disfagia: Tratamiento con cualquier toxina botulínica en pacientes con distonía cervical puede resultar en disfagia y es el efecto adverso más frecuente. Es raro que el paciente requiera un tubo nasogástrico por la severidad del cuadro de disfagia. Se han reportado casos de muerte, primero por disfagia que derivó a un cuadro de neumonía por aspiración.
  5. Compromiso cardiovascular: Hubo reportes de eventos adversos relacionados con el sistema cardiovascular, como la arritmia e infarto agudo de miocardio, y en algunos casos con resultados fatales en pacientes tratados con otras toxinas botulínicas. Algunos pacientes ya tenían enfermedad cardiovascular como factor de riesgo.
  6. Durante la administración de otra toxina botulínica para el tratamiento de estrabismo, ha ocurrido hemorragia retrobulbar seria como para comprometer la circulación retinal, causado durante la penetración de la aguja en la órbita: Seglóbulo ocular, motivo por el cual se debe tener a mano el oftalmoscopio para un diagnóstico rápido. Por otro lado, la parálisis de uno o más músculos extraoculares pueden producir desorientación espacial, diplopía, etc. La oclusión del ojo afectado puede aliviar los síntomas.
  7. Exposición de la córnea y ulceración en pacientes tratados con productos de toxina botulínica para blefarospasmo: la reducción del parpadeo debido a la inyección con toxina botulínica del músculo orbicularis puede conducir a exposición de la córnea, defecto epitelial persistente y ulceración de la córnea, especialmente en pacientes con alteraciones del nervio VII. Ha ocurrido un caso de perforación de la córnea en un ojo afaquico que requirió injerto de córnea debido a este efecto. Se debe realizar una prueba cuidadosa de la sensación de la córnea en los ojos anteriormente operados, evitar la inyección en el área del párpado inferior para evitar el ectropión y se debe utilizar un tratamiento vigoroso del defecto epitelial. Esto puede requerir gotas protectoras, ungüento, lentes de contacto blandos terapéuticos o cierre del ojo con un parche u otros medios.
  8. No intercambiabilidad entre producto de toxina botulínica: Las unidades de potencia de actividad biológica de Siax® no se pueden comparar o convertir en unidades de cualesquiera otros productos de toxina botulínica evaluados con algún otro método de ensayo específico.
  9. Inyección en o cercanías a estructuras anatómicas vulnerables: Se debe tener mucha precaución en los procedimientos cercanos a estructuras anatómicas vulnerables. Evento adverso serio con resultados fatales han sido reportados en pacientes que le inyectaron directamente en la glándula salival, en la región oro-linguo-faringeal, esófago y estómago con otra toxina botulínica. Algunos pacientes tenían compromisos pre-existentes como disfagia o debilidad significativa (la eficacia y seguridad no fueron evaluados para la inyección en estos sitios). Se reportaron casos de neumotórax con la aplicación otra toxina botulínica en sitios cercanos a la cavidad torácica. Se recomienda precaución al inyectar en sitios cercanos al pulmón, en especial en los ápices.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



10. Efectos pulmonares con otras toxinas botulínicas en pacientes con antecedentes de compromiso respiratorio en espasticidad o hiperactividad del destrusor asociada a cuadros neurológicos: En pacientes con compromiso respiratorio tratados con otra toxina botulínica para espasticidad del miembro superior, redujo la funcionalidad pulmonar y se reportaron infecciones en el tracto respiratorio superior, en disminución de la función respiratoria.

Bronquitis e infecciones del tracto respiratorios superior en pacientes tratados por espasticidad:

Durante el tratamiento de la espasticidad del miembro superior, se observaron con mayor frecuencia de bronquitis en pacientes tratados con toxina botulínica que tratados con placebo. En el grupo de pacientes que fueron tratados por espasticidad del miembro superior, con funcionalidad pulmonar reducida. También se observó que hubo un aumento en la frecuencia de aparición de infecciones del tracto respiratorio superior en el grupo de la toxina botulínica que el de placebo.

Reacciones adversas:

1. Generales: Existen reportes espontáneos raros de muerte, algunas veces asociada con disfagia, neumonía y/u otra debilidad significativa o anafilaxia, después de tratamiento con toxina botulínica. También existen reportes raros de eventos adversos que comprometen el sistema cardiovascular, incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunas veces con resultados fatales. La relación exacta de estos eventos con la inyección de toxina botulínica no ha sido establecida. Los siguientes eventos se han reportado con otros productos de toxina botulínica y se desconoce una relación causal con la toxina botulínica inyectada: exantema cutáneo (incluyendo eritema multiforme, urticaria y erupción parecida a soriasis), prurito y reacción alérgica. En general, los eventos adversos ocurren dentro de la primera semana luego de la inyección del medicamento y aunque en general son transitorios pueden tener una duración de varios meses. El dolor local, sensibilidad y/o magulladura, tracción, inflamación, sensación de calor o hipertonía en el sitio de la inyección o en los músculos adyacentes pueden estar asociados con la inyección. La debilidad local del músculo o músculos inyectados representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica. Sin embargo, también puede ocurrir debilidad de los músculos adyacentes debido a la difusión de la toxina. Cuando se inyecta en pacientes con blefaroespasma o con distonía cervical, algunos músculos distantes del sitio de la inyección pueden presentar aumento de temblor electro fisiológicos (variación rápida en una forma de onda) que no está asociado con debilidad clínica u otros tipos de anomalías electro fisiológicas.
2. Estrabismo: se puede comprometer músculos extraoculares causando ptosis o desviaciones verticales, en especial cuando se administra altas dosis. La incidencia del evento adverso cuando se trató a 2058 pacientes adultos con 3650 inyecciones de otra toxina botulínica fueron:

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



0,5 Ptois 15,7%

Desviación vertical 16,9%

Pueden desarrollar desorientación espacial, diplopía y alteraciones vestibulares al inducir la parálisis en uno más músculos extraoculares. Estos síntomas pueden reducirse al ocluir el ojo afectado. La incidencia de aparición de Ptois es de 0,9% por la inyección en el recto inferior y 37,7% para recto superior. Cuando 3104 pacientes tratados con 5587 inyecciones en el músculo horizontal, la incidencia de efecto adverso con una duración por 6 meses fueron:

Caída del parpado 0,3%

Desviación vertical mayor a 2 dioptrías prismáticas 2,1%

De estos casos, 9 desarrollaron perforación de la esclerótica por el procedimiento en sí. 1 caso de hemorragia vítrea que luego mejoró. No hubo casos de desprendimiento de la retina o pérdida de la visión. Hubo 16 casos de hemorragia retrobulbar, los cuales luego de 5 minutos, se requirio procedimientos de descompresión para reestablecer la circulación retiniana. No hubo casos de pérdida de visión. Se reportaron 5 casos de cambios en la pupila por el daño en el ganglio ciliar. Hubo 1 caso de isquemia en el segmento anterior cuando se administro otra toxina botulínica en el músculo recto para tratar endotropia (pupila de Adie).

3. Blefaroespasmos: En un estudio de pacientes con blefaroespasmos que recibieron una dosis promedio por ojo de 33 U (inyectada en 3 a 5 sitios) de otras inyecciones de toxina botulínica, las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento y reportadas con mas frecuencia fueron ptosis (20,8%), queratitis puntuada superficial (6,3%) y resequedad de los ojos (6,3%). Todos estos eventos fueron leves a moderados excepto a un caso de ptosis que se clasifico como severo. Otros eventos reportados en estudios clínicos anteriores con otras inyecciones de toxina botulínica en orden decreciente de incidencia incluyen: irritación, lagrimeo, lagofthalmía, fotofobia, ectropión, queratitis, diplopía y entropión, exantema cutáneo difuso e inflamación local de la piel del parpado que duro varios días luego de la inyeccion en el parpado. En dos casos de alteración del nervio VII (un caso de un ojo afaquico), reducción del parpadeo con otras inyecciones de toxina botulínica del musculo orbicularis condujo a exposición severa de la cornea, defecto epitelial persistente y ulceración de la cornea. La perforación ocurrió en el ojo afáquico y requirió injerto de la cornea.
4. Distonia cervical: Las Reacciones adversas mas comunes observadas con otras toxinas botulínicas son las siguientes: disfagia, dolor en el sitio de inyeccion, debilidad localizada y generalizada y malestar, pero este síntoma también presentaron el grupo de los placebos. La disfagia y debilidad generalizada puede deberse a la difusión de la toxina desde el sitio

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de inyección. Estos efectos adversos dosis dependientes se observaron con mayor frecuencia en pacientes femeninos. La dosis debe ajustarse apropiadamente según el tamaño del músculo. Otros efectos adversos reportados son: náuseas, somnolencia, cefaleas, mareos, espasticidad y hematomas.

5. Parálisis cerebral infantil: La seguridad de Siax® para el tratamiento de la deformidad del pie equino debida a espasticidad en pacientes pediátricos con parálisis cerebral se evaluó en un experimento clínico en Corea. En este experimento clínico, 60 pacientes que recibieron inyección de Siax® presentaron reacciones adversas comunes (>1%) como nasofarigitis (5%), infección del tracto respiratorio superior (1,67%), pirexia (3,3%), alteración del caminado (1,67%), dolor en la extremidad (1,67%), trastornos del tejido músculo esquelético y del tejido conectivo (1,67%), convulsión febril (1,67%), estreñimiento (1,67%) y fractura del miembro inferior (1,67%). Además las reacciones adversas comunes (>1%) que se reportaron de 59 pacientes que recibieron inyección del medicamento de control en los experimentos clínicos de comparación son como sigue: nasofaringitis (5,08%), infección por haemophilus (1,69%), neumonía (1,69%), pirexia (5,08%), astenia (1,69%), contractura articular (1,69%), debilidad muscular (1,69%), longitud desigual de los miembros (1,69%), conjuntivitis (1,69%), dolor de cabeza (1,69%), y anemia (1,69%). Estas clases de reacciones adversas pudieron ocurrir dependiendo de las características del paciente.

En la literatura acerca de otros productos de toxina botulínica, se mencionan reacciones adversas similares que se relacionan con el uso de toxina botulínica, como infección respiratoria, broquitis, nasofaringitis, asma, debilidad muscular, incontinencia urinaria, caídas, convulsión, pirexia, dolor y otras.

Reacción Adversas	Total de pacientes = 25
Recesión	9,3%
Dolor en las piernas	2,3%
Debilidad local	2,3%
Debilidad general	2,3%

6. Arrugas glabellares: En un estudio paralelo, clínico multicéntrico, doble ciego, con control activo, para evaluar la seguridad y eficacia de Siax® vs Botox® en pacientes de 18 a 65 años con arrugas glabellares serias (n=313, grupo Siax® 156 y grupo control de 157). De todos los eventos adversos, 26,92% fueron del grupo activo y el 22,29% del grupo control. EL evento adverso más frecuente reportado fue la ptosis, 3,21% en el grupo activo (5/156) y 1,91% del grupo control (3/157). Los 8 casos reportados de ptosis, fueron leves y temporarios. La lista de eventos adversos del grupo activo con una frecuencia de

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aparición mayor al 1%, en orden de frecuencia, fueron los siguientes: nasofaringitis (4,49%), ptosis (3,21%), cefaleas (1,92%), hiperglucemia (1,28%), y esguince de la articulación (1,28%), piuria (1,28%)afecciones en el párpado (1,28%). La mayoría de los eventos adversos fueron y temporarios.

7. Espasticidad muscular: Se evaluó la seguridad y eficacia de Siax® en 196 pacientes (grupo Siax®: 98 pacientes, grupo control: 98 pacientes) con espasticidad en el miembro superior post ACV. La gran mayoría de los eventos adversos reportados fueron leves a moderados. El número total de casos de eventos adversos fueron 174, de los cuales 39 fueron del grupo activo (39,80%, 39/98) y 41 del grupo de control (41,84%, 41/98). Los eventos adversos reportados por más del 2% de incidencia en el grupo activo fueron: nasofaringitis (4,08%), dolor de las extremidades (4,08%), tos (4,08%), diarrea (3,06%), vómitos (3,06%), dolor de espalda (3,06%), edemas periféricos (3,06%), distensión abdominal (2,04%), dispepsia (2,04%), náuseas (2,04%), infección del tracto respiratorio superior (2,04%), dolores musculoesqueléticos (2,04%)hematoma en el sitio de inyección (2,04%), pirexia (2,04%), colecistitis aguda (2,04%). La mayoría de los cuadros fueron leves a moderadas y temporarios. Hubo vigilancia post marketing de 6 años de duración, fase IV con 641 pacientes con blefaroespasma esencial benigna en Corea. Se reportó que hubo 12,5% de incidencia de reportes de eventos adversos, de estos el 7,8% no pudo ser excluido la relación causalidad de la droga y ptosis.

Otros eventos adversos relacionados con el tratamiento con una incidencia de 1% fueron los siguientes: hinchazón de la cara (6 casos), anormalidad ocular (4 casos), rash (3 casos), urticaria, parestesia, retracción palpebral, anormalidad en la secreción, dolor ocular (2 casos), úlceras corneales, diplopía, arritmias, hinchazón periorbital, parálisis del nervio oculomotor, cefalea, parálisis, mareo y púrpura (1 caso). La incidencia de evento adverso serio fue 5/641 pacientes: estenosis espinal (2 casos), dolor en las extremidades (1 caso), infarto de miocardio (1 caso)y arritmia (1 caso). Evento adverso inesperado fueron rereportados en 11/641 pacientes (1,7%), pero no hubo evento adverso serio inesperado dentro de los reportes. Los reportes fueron: hinchazón de la cara (6 casos), anormalidad ocular (2 casos), cefaleas, parestesia y mareos (1 caso). En un estudio de farmacovigilancia post lanzamiento al mercado realizado en 210 pacientes con deformidad de pie equino en Corea, se observó una incidencia del evento adverso de 21,4%. Dentro de estos, el 1,4% no pudo ser excluido de la causalidad de las mismas y la incidencia de la inflamación en el sitio de inyección fue del 1%. Otro evento adverso que se reportó fue la mialgia con una incidencia menor al 1%. El evento adverso serio reportado fue del 1,4% (3 casos), 2 por neumonías y 1 por infección en el tracto urinario. Sin embargo, no hubo reportes de eventos adversos inesperados dentro de este estudio.

#### Interacciones:

1. El efecto de la toxina botulínica puede ser potencializado por antibióticos aminoglicosídeos u otros medicamentos que interfieren en la transmisión neuromuscular, por ejemplo, los

Acta No. 13 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



relajantes musculares del tipo tubocurarina. El uso concomitante de Siax® con aminoglicosidos o espectinomicina esta contraindicado. Polimixinas, tetraciclinas y lincomicinas deben ser utilizadas con cuidado en pacientes tratados con Siax®.

El efecto de la administración de diferentes suerotipos de neurotoxina botulínica simultáneamente o en el plazo de varios meses cada una, es desconocido. Debilidad neuromuscular excesiva puede ser agravada por la administración de otra toxina botulínica antes de la solución de los efectos de una toxina botulínica previamente administrada.

Vía de administración: Intramuscular y subcutanea

Dosificación y Grupo etario:

1. Blefaespasmo: para blefaespasmo, Siax® reconstituido (ver tabla de dilución) se inyecta utilizando una aguja esteril calibre 27 – 30 sin guia electromiografica. La dosis inicial recomendada es 1,25 -2,5 U (0,05 mL a 0,1 mL de volumen en cada sitios) inyectada en el orbicularis oculi pretarsal medio y lateral del parpado superior y en el orbicularis oculi pretarsal lateral del parpado inferior. En general, el efecto inicial de las inyecciones se observa dentro de los tres días y alcanza un máximo en una a dos semanas despues del tratamiento. Cada tratamiento dura aproximadamente tres meses, luego de dicho periodo se puede repetir el tratameinto. En las sesiones de repetición del tratamiento, la dosis se puede aumentar hasta el doble si la respuesta al tratamiento inicial se considera insuficiente – normalmente definida como un efecto que no dura mas de dos meses. Sin embargo, parece existir poco beneficio de inyectar más 5,0 U por sitio. Se puede encontrar alguna tolerancia cuando se usa el medicamento en el tratamiento de blefaespasmo si los tratamientos se aplican con más frecuencia que cada tres meses, y es raro hacer que el efecto sea permanente. La dosis acumulada del tratamiento con Siax® en un periodo de 30 días no debe exceder 200 U.
2. Paralisis cerebral infantil: Para la paralisis cerebral infantil, Siax® reconstituido (ver tabla de dilución) se inyecta utilizando una aguja esteril calibre 26 – 30. Se recomienda inyectar a cada una de las cabezas medial y lateral del musculo gastrocnemio. Se recomienda una dosis total de 4 U/kg de peso corporal en el musculo gastrocnemio afectado en pacientes con hemiplejia. Y en pacientes con diplejía, la dosis recomendada es 6 U7kg de peso corporal dividida en ambas piernas.la dosis máxima administrada no debe exceder 200 U/paciente a la vez. Después de la inyeccion, el paciente debe monitorearse durante al menos 30 minutos en cuanto a la presencia de algún evento adverso agudo. Se puede esperar mejoría clínica dentro de las 4 semanas después de la inyeccion. Las inyecciones se pueden repetir cuando el efecto de la inyeccion anterior haya disminuido pero generalmente no antes de 12 semanas.
3. Arrugas glabellares: Siax® es reconstituido a una concentración de 50 U/1,25 mL (4 U/0,1 mL) con solución salina al 0,9% sin conservantes. Usando una aguja calibre 30,20 U de Siax® es administrada en 5 sitios en total, 2 en el musculo corrugador de cada ojo y en el musculo procerus, 0,1 mL por sitio. Para reducir las complicaciones como la caaida del

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



parpado (ptosis), se debe evitar la inyección en la vecindad del músculo superior palpebral, especialmente en pacientes con grandes músculos corrugadores. Cuando se administra en el extremo medio del músculo corrugador y en el punto medio entre la ceja, debe dejar al menos 1 cm de distancia desde el borde supra orbital. Siax® debe ser administrado con mucho cuidado en no aplicar en vasos sanguíneos y para prevenir la difusión hacia la zona por debajo de la orbita, es importante colocar el dedo pulgar o índice en la zona del borde orbital y ejercer presión antes de la inyección. Durante la inyección, la aguja debe apuntar hacia arriba y hacia el centro y la dosis inyectada debe ser precisa. Los músculos corrugadores y orbicularis orbi mueven el centro de la frente y genera arrugas faciales glabellares. El músculo procerus y el músculo supercili depressor contrae la frente hacia abajo. El ceño fruncido o las arrugas glabellares son producidas por estos músculos. Debido a la posición, tamaño y uso de estos músculos, existen diferencias individuales y por ende, la dosis efectiva es determinado por la observación de la habilidad de mover estos músculos de cada paciente. El efecto del tratamiento con Siax® para arrugas glabellares dura aproximadamente 3 -4 meses. Las inyecciones frecuentes de Siax® no han sido evaluados clínicamente y por razones de seguridad y eficacia no se recomienda. En general, las primeras inyecciones de Siax® inducen la denervación química en los músculos tratados al 1 – 2 días después de la inyección y su intensidad aumenta durante la primera semana.

4. Técnica de dilución: Antes la inyección, reconstituya Siax® liofilizado con solución salina estéril normal sin un preservativo. La inyección de cloruro de sodio al 0,9% es el diluyente recomendado. Extraiga la cantidad adecuada de diluyente en la jeringa de tamaño adecuado. El diluyente se debe inyectar suavemente dentro del vial. Descarte el vial si un vacío no empuja el diluyente dentro del vial. Suavemente mezcle Siax® con la solución salina rotando el vial. Siax® debe administrarse dentro de las 24 horas después de la reconstitución. Durante este periodo de tiempo, Siax® reconstituido se debe conservar en un refrigerador (2-8°C). Siax® reconstituido debe ser claro, incoloro y sin materia particulada y coloración antes de la administración. Como el medicamento y el diluyente no contienen preservativos, un vial de Siax® se debe utilizar para un solo paciente.
5. Tabla de dilución:

Diluyente agregado (Inyección de cloruro de sodio al 0,9%)	Dosis resultantes (U/0,1 mL)
0,5 mL	10,0 U
1,0 mL	5,0 U

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2,0 mL	2,5 U
4,0 mL	1,25 U

Nota: Estas diluciones se calculan para un volumen de inyección de 0,1 mL. Una disminución o un aumento de la dosis también son posibles administrando un volumen más pequeño o más grande de inyección – de 0,05 mL (50% de disminución de la dosis) a 0,15 mL (50% de aumento de la dosis)

Condición de venta: Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019004465 emitido mediante Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.1, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181236945

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:**

Cada vial contiene 100U de Toxina Botulinica Tipo A purificada de Clostridium Botulinum Cepa Hall

**Forma farmacéutica:** Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

**Indicaciones:**

1. Siaux® está indicado para el tratamiento del blefaroespasma esencial benigno en pacientes de 18 años de edad y mayores.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2. Siax® está indicado para el tratamiento de la deformidad de pie equino debido a la espasticidad en pacientes pediátricos con parálisis cerebral de 2 años de edad y mayores.

3. Mejora temporal de las arrugas glabellares serias que van desde moderadas a severas asociadas con las actividades del musculo corrugador y/o músculo procer en adultos mayores de 20 años y menores de 65 años.

**Contraindicaciones:**

**Siax® no se debe administrar a los siguientes pacientes:**

5. Pacientes con reacciones de hipersensibilidad a alguno de los ingredientes
6. Pacientes Con alteraciones funcionales neuromusculares sistémicas (miastenia gravis severa, síndrome de Lambert – Eaton, esclerosis lateral amiotrófica, etc.) (El efecto de relajación del musculo de este medicamento puede empeorar la enfermedad)
7. Pacientes con disfunción respiratoria severa mientras utilizan Siax ® para distonía cervical.
8. Mujeres que están embarazadas o pueden quedar embarazadas y madres lactantes.

**Siax® se debe administrar con precaución a los siguientes pacientes:**

2. Pacientes que están tomando un relajante muscular (Tubocurarina sódica, Dantroleno sódico, etc) (Pueden estar en riesgo de desarrollar disfagia o aumento del efecto de relajación muscular)

Los pacientes que están tomando clorhidrato de espectinomicina, antibióticos amino glucósidos (sulfato de gentamicina, sulfato de neomicina, etc) antibióticos polipéptidos (sulfato de polimixina B, etc) antibióticos de tetraciclina, antibióticos de lincosamida, relajante muscular (Baclofeno, etc) anticolinérgicos (Bromuro de butilescopolamina, clorhidrato de trihexifenidilo, etc) benzodiazepinas y medicamentos similares (Diazepam, etizolam, etc) benzamidas (clorhidrato de tiaprida, sulpirida, etc) y medicamentos con efecto de relajación muscular pueden estar en riesgo de desarrollar disfagia o de aumentar el efecto de relajación muscular.

**Precauciones y advertencias:**

Como el componente activo de este medicamento es la toxina tipo A de Clostridium botulinum una neurotoxina que se deriva de Clostridium botulinum, las dosis recomendadas y la frecuencia de administración se deben observar con un cabal conocimiento de las precauciones de uso. Los médicos que administran el medicamento deben entender la anatomía neuromuscular correspondiente del área comprometida y las alteraciones de la anatomía debidas a procedimientos quirúrgicos anteriores. También se requiere un conocimiento de las técnicas electromiográficas

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



corrientes para la administración del medicamento. No se deben exceder la dosis recomendada y la frecuencia de administración de Siaux®

11. **Difusión del efecto de la toxina:** En algunos casos, el efecto de la toxina botulínica puede observarse más allá del sitio de la inyección. Los síntomas pueden incluir astenia, debilidad muscular generalizada, diplopía, ptosis, disfagia, disfonía, disartria, incontinencia urinaria y dificultades respiratorias. Las dificultades para deglutir y para respirar pueden poner en peligro la vida y han existido reportes de muerte relacionada con la difusión de los efectos de la toxina. El riesgo de síntomas probablemente es mas grande en niños tratados con espasticidad pero pueden también ocurrir síntomas en adultos tratados con espasticidad y otras condiciones. Los síntomas con difusión del efecto de la toxina se han reportado con dosis comparables o menores que las dosis utilizadas para tratar la distonía cervical.
12. **Reacciones de hipersensibilidad:** Raras veces se han reportado reacciones serias y/o inmediatas de hipersensibilidad con otros productos de toxina botulínica. Estas reacciones incluyen anafilaxia, urticaria, edema del tejido blando y disnea. Se ha reportado un caso fatal de anafilaxia con otro producto de toxina botulínica en el cual se utilizó lidocaína como un diluyente, pero el agente causal no se pudo determinar confiablemente. Si ocurre esta reacción, se debe suspender la inyección del medicamento y se debe iniciar inmediatamente terapia médica apropiada.
13. **Alteraciones neuromusculares preexistentes:** las personas con enfermedades neuropáticas motoras periféricas (por ejemplo, esclerosis lateral amiotrófica o neuropatía motriz) o alteraciones funcionales neuromusculares (por ejemplo, miastenia gravis o síndrome de Lambert-Eaton) pueden estar en mayor riesgos de efectos sistémicos clínicamente significativos incluyendo disfagia severa y compromiso respiratorio a dosis típicas de inyección con toxina botulínica. La literatura médica publicada con otro producto de toxina botulínica ha reportado casos raros de administración de una toxina botulínica a pacientes con desordenes neuromusculares conocidos o no reconocidos donde los pacientes han presentado sensibilidad extrema a los efectos sistémicos a dosis clínicas típicas. En algunos de estos casos la disfagia ha perdurado varios meses y ha requerido la colocación de un tubo para alimentación gástrica.
14. **Disfagia:** Tratamiento con cualquier toxina botulínica en pacientes con distonía cervical puede resultar en disfagia y es el efecto adverso mas frecuente. Es raro que el paciente requiera un tubo nasogástrico por la severidad del cuadro de disfagia. Se han reportado casos de muerte, primero por disfagia que derivó a un cuadro de neumonía por aspiración.
15. **Compromiso cardiovascular:** Hubo reportes de eventos adversos relacionados con el sistema cardiovascular, como la arritmia e infarto agudo de miocardio, y en algunos casos con resultados fatales en pacientes tratados con otras toxinas

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- botulínicas. Algunos pacientes ya tenían enfermedad cardiovascular como factor de riesgo.
16. Durante la administración de otra toxina botulínica para el tratamiento de estrabismo, ha ocurrido hemorragia retrobulbar seria como para comprometer la circulación retinal, causado durante la penetración de la aguja en la órbita: Seglolo ocular, motivo por el cual se debe tener a mano el oftalmoscopio para un diagnóstico rápido. Por otro lado, la parálisis de uno o más músculos extraoculares pueden producir desorientación espacial, diplopía, etc. La oclusión del ojo afectado puede aliviar los síntomas.
  17. Exposición de la córnea y ulceración den pacientes tratados con productos de toxina botulinica para blefaroespasma: la reducción del parpadeo debido a la inyección con toxina botulínica del músculo orbicularis puede conducir a exposición de la córnea, defecto epitelial persistente y ulceración de la córnea, especialmente en pacientes con alteraciones del nervio vii. Ha ocurrido un caso de perforación de la córnea en un ojo afaquico que requirió injerto de córnea debido a este efecto. Se debe realizar una prueba cuidadosa de la sensación de la córnea en los ojos anteriormente operados, evitar la inyección en el área del parpado inferior para evitar el ectropión y se debe utilizar un tratamiento vigoroso del defecto epitelial. Esto puede requerir gotas protectoras, ungüento, lentes de contacto blandos terapéuticos o cierre del ojo con un parche u otros medios.
  18. No intercambiabilidad entre producto de toxina botulínica: Las unidades de potencia de actividad biológica de Siax® no se pueden comparar o convertir en unidades de cualesquiera otros productos de toxina botulínica evaluados con algún otro método de ensayo específico.
  19. Inyección en o cercanías a estructuras anatómicas vulnerables: Se debe tener mucha precaución en los procedimientos cercanos a estructuras anatómicas vulnerables. Evento adverso serio con resultados fatales han sido reportados en pacientes que le inyectaron directamente en la glándula salival, en la región oro-linguo-faringela, esófago y estomago con otra toxina botulínica. Algunos pacientes tenían compromisos pre-existentes como disfagia o debilidad significativa (la eficacia y seguridad no fueron evaluados para la inyección en estos sitios). Se reportaron casos de neumotórax con la aplicación otra toxina botulínica en sitios cercanos a la cavidad toraxica. Se recomienda precaución al inyectar en sitios cercanos al pulmón, en especial en los ápices.
  20. Efectos pulmonares con otras toxinas botulínicas en pacientes con antecedentes de compromiso respiratorio en espasticidad o hiperactividad del destrusor asociada a cuadros neurológicos: En pacientes con compromiso respiratorio tratados con otra toxina botulínica para espasticidad del miembro superior, redujo la funcionalidad pulmonar y se reportaron infecciones en el tracto respiratorio superior, en disminución de la función respiratoria.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Bronquitis e infecciones del tracto respiratorios superior en pacientes tratados por espasticidad:

Durante el tratamiento de la espasticidad del miembro superior, se observaron con mayor frecuencia de bronquitis en pacientes tratados con toxina botulínica que tratados con placebo. En el grupo de pacientes que fueron tratados por espasticidad del miembro superior, con funcionalidad pulmonar reducida. También se observó que hubo un aumento en la frecuencia de aparición de infecciones del tracto respiratorio superior en el grupo de la toxina botulínica que el de placebo.

### Reacciones adversas:

8. **Generales:** Existen reportes espontáneos raros de muerte, algunas veces asociada con disfagia, neumonía y/u otra debilidad significativa o anafilaxia, después de tratamiento con toxina botulínica. También existen reportes raros de eventos adversos que comprometen el sistema cardiovascular, incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunas veces con resultados fatales. La relación exacta de estos eventos con la inyección de toxina botulínica no ha sido establecida. Los siguientes eventos se han reportado con otros productos de toxina botulínica y se desconoce una relación causal con la toxina botulínica inyectada: exantema cutáneo (incluyendo eritema multiforme, urticaria y erupción parecida a soriasis), prurito y reacción alérgica. En general, los eventos adversos ocurren dentro de la primera semana luego de la inyección del medicamento y aunque en general son transitorios pueden tener una duración de varios meses. El dolor local, sensibilidad y/o magulladura, tracción, inflamación, sensación de calor o hipertonia en el sitio de la inyección o en los músculos adyacentes pueden estar asociados con la inyección. La debilidad local del músculo o músculos inyectados representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica. Sin embargo, también puede ocurrir debilidad de los músculos adyacentes debido a la difusión de la toxina. Cuando se inyecta en pacientes con blefaroespasma o con distonía cervical, algunos músculos distantes del sitio de la inyección pueden presentar aumento de temblor electrofisiológicos (variación rápida en una forma de onda) que no está asociado con debilidad clínica u otros tipos de anomalías electrofisiológicas.
9. **Estrabismo:** se puede comprometer músculos extraoculares causando ptosis o desviaciones verticales, en especial cuando se administra altas dosis. La incidencia del evento adverso cuando se trató a 2058 pacientes adultos con 3650 inyecciones de otra toxina botulínica fueron:

0,5 Ptosis 15,7%	Desviación vertical 16,9%
------------------	---------------------------

Acta No. 13 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pueden desarrollar desorientación espacial, diplopía y alteraciones vestibulares al inducir la parálisis en uno más músculos extraoculares. Estos síntomas pueden reducirse al ocluir el ojo afectado. La incidencia de aparición de Ptoxis es de 0,9% por la inyección en el recto inferior y 37,7% para recto superior. Cuando 3104 pacientes tratados con 5587 inyecciones en el músculo horizontal, la incidencia de efecto adverso con una duración por 6 meses fueron:

Caída del parpado 0,3%	Desviación vertical mayor a 2 dioptrías prismáticas 2,1%
------------------------	--

De estos casos, 9 desarrollaron perforación de la esclerótica por el procedimiento en sí. 1 caso de hemorragia vítrea que luego mejoró. No hubo casos de desprendimiento de la retina o pérdida de la visión. Hubo 16 casos de hemorragia retrobulbar, los cuales luego de 5 minutos, se requirieron procedimientos de descompresión para reestablecer la circulación retiniana. No hubo casos de pérdida de visión. Se reportaron 5 casos de cambios en la pupila por el daño en el ganglio ciliar. Hubo 1 caso de isquemia en el segmento anterior cuando se administró otra toxina botulínica en el músculo recto para tratar endotropía (pupila de Adie).

10. **Blefaroespasma:** En un estudio de pacientes con blefaroespasmos que recibieron una dosis promedio por ojo de 33 U (inyectada en 3 a 5 sitios) de otras inyecciones de toxina botulínica, las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento y reportadas con más frecuencia fueron ptoxis (20,8%), queratitis puntuada superficial (6,3%) y resequeidad de los ojos (6,3%). Todos estos eventos fueron leves a moderados excepto a un caso de ptoxis que se clasificó como severo. Otros eventos reportados en estudios clínicos anteriores con otras inyecciones de toxina botulínica en orden decreciente de incidencia incluyen: irritación, lagrimeo, lagofthalmía, fotofobia, ectropión, queratitis, diplopía y entropión, exantema cutáneo difuso e inflamación local de la piel del parpado que duró varios días luego de la inyección en el parpado. En dos casos de alteración del nervio VII (un caso de un ojo afaquico), reducción del parpadeo con otras inyecciones de toxina botulínica del músculo orbicularis condujo a exposición severa de la cornea, defecto epitelial persistente y ulceración de la cornea. La perforación ocurrió en el ojo afaquico y requirió injerto de la cornea.
11. **Distonía cervical:** Las reacciones adversas más comunes observadas con otras toxinas botulínicas son las siguientes: disfagia, dolor en el sitio de inyección, debilidad localizada y generalizada y malestar, pero este síntoma también presentaron el grupo de los placebos. La disfagia y debilidad generalizada puede deberse a la difusión de la toxina desde el sitio de inyección. Estos efectos adversos dosis dependientes se observaron con mayor frecuencia en pacientes

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



femeninos. La dosis debe ajustarse apropiadamente según el tamaño del musculo. Otros efectos adversos reportados son: nauseas, somnolencia, cefaleas, mareos, espasticidad y hematomas.

12. Parálisis cerebral infantil: La seguridad de Siaux® para el tratamiento de la deformidad del pie equino debida a espasticidad en pacientes pediátricos con parálisis cerebral se evaluó en un experimento clínico en Corea. En este experimento clínico, 60 pacientes que recibieron inyección de Siaux® presentaron reacciones adversas comunes (>1%) como nasofarigitis (5%), infección del tracto respiratorio superior (1,67%), pirexia (3,3%), alteración del caminado (1,67%), dolor en la extremidad (1,67%), trastornos del tejido musculo esquelético y del tejido conectivo (1,67%), convulsion febril (1,67%), estreñimiento (1,67%) y fractura del miembro inferior (1,67%). Además las reacciones adversas comunes (>1%) que se reportaron de 59 pacientes que recibieron inyección del medicamento de control en los experimentos clínicos de comparación son como sigue: nasofaringitis (5,08%), infección por haemophilus (1,69%), neumonía (1,69%), pirexia (5,08%), astenia (1,69%), contractura articular (1,69%), debilidad muscular (1,69%), longitud desigual de los miembros (1,69%), conjuntivitis (1,69%), dolor de cabeza (1,69%), y anemia (1,69%). Estas clases de reacciones adversas pudieron ocurrir dependiendo de las características del paciente.

En la literatura acerca de otros productos de toxina botulínica, se mencionan reacciones adversas similares que se relacionan con el uso de toxina botulínica, como infección respiratoria, broquitis, nasofaringitis, asma, debilidad muscular, incontinencia urinaria, caídas, convulsion, pirexia, dolor y otras.

Reacción Adversas	Total de pacientes = 25
Recesión	9,3%
Dolor en las piernas	2,3%
Debilidad local	2,3%
Debilidad general	2,3%

13. Arrugas glabellares: En un estudio paralelo, clínico multicentrico, doble ciego, con control activo, para evaluar la seguridad y eficacia de Siaux® vs Botox® en pacientes de 18 a 65 años con arrugas glabellares serias (n=313, grupo Siaux® 156 y grupo control de 157). De todos los eventos adversos, 26,92% fueron del grupo actico y el 22,29% del grupo control. EL evento adverso mas frecuente reportado fue la ptosis, 3,21% en el grupo activo (5/156) y 1,91%del grupo control (3/157). Los 8 casos reportados de ptosis, fueron leves y temporarios. La lista de eventos adversos del

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



grupo activo con una frecuencia de aparición mayor al 1%, en orden de frecuencia, fueron los siguientes: nasofaringitis (4,49%), ptosis (3,21%), cefaleas (1,92%), hiperglucemia (1,28%), y esguince de la articulación (1,28%), piuria (1,28%)afecciones en el párpado (1,28%). La mayoría de los eventos adversos fueron y temporarios.

14. **Espasticidad muscular:** Se evaluo la seguridad y eficacia de Siax® en 196 pacientes (grupo Siax®: 98 pacientes, grupo control: 98 pacientes) con espasticidad en el miembro superior post ACV. La gran mayoría de los eventos adversos reportados fueron leves a moderados. El numero total de casos de eventos adversos fueron 174, de los cuales 39 fueron del grupo activo (39,80%, 39/98) y 41 del grupo de control (41,84%, 41/98). Los eventos adversos reportados por mas del 2% de incidencia en el grupo activo fueron: nasofaringitis (4,08%), dolor de las extremidades (4,08%), tos (4,08%), diarrea (3,06%), vomitos (3,06%), dolor de espalda (3,06%), edemas periféricos (3,06%), distención abdominal (2,04%), dispepsia (2,04%), nauseas (2,04%), infección del tracto respiratorio superior (2,04%), dolores musculoesqueleticos (2,04%)hematoma en el sitio de inyeccion (2,04%), pirexia (2,04%), colecistitis aguda (2,04%). La mayoría de los cuadros fueron leves a moderadas y temporarios. Hubo vigilancia post marketing de 6 años de duración, fase IV con 641 pacientes con blefaroespasma esencial benigna en Corea. Se reporto que hubo 12,5% de incidencia de reportes de eventos adversos, de estos el 7,8% no pudo ser excluido la relación causalidad de la droga y ptosis.

Otros eventos adversos relacionados con el tratamiento con una incidencia de 1% fueron los siguientes: hinchazón de la cara (6 casos), anormalidad ocular (4 casos), rash (3 casos), urticaria, parestesia, retracción palpebral, anormalidad en la secreción, dolor ocular (2 casos), úlceras corneales, diplopía, arritmias, hinchazón periorbital, parálisis del nervio oculomotor, cefalea, parálisis, mareo y púrpura (1 caso). La incidencia de evento adverso serio fue 5/641 pacientes: estenosis espinal (2 casos), dolor en las extremidades (1 caso), infarto de miocardio (1 caso)y arritmia (1 caso). Evento adverso inesperado fueron reeportados en 11/641 pacientes (1,7%), pero no hubo evento adverso serio inesperado dentro de los reportes. Los reportes fueron: hinchazón de la cara (6 casos), anormalidad ocular (2 casos), cefaleas, parestesia y mareos (1 caso). En un estudio de farmacovigilancia post lanzamiento al mercado realizado en 210 pacientes con deformidad de pie equino en corea, se observo una incidencia del evento adverso de 21,4%. Dentro de estos, el 1,4% no pudo ser excluido de la causalidad de las mismas y la incidencia de la inflamación en el sitio de inyeccion fue del 1%. Otro evento adverso que se reporto fue la mialgia con una incidencia menor al 1%. El evento adverso serio reportado fue del 1,4% (3 casos), 2 por neumonías y 1 por infección en el tracto urinario. Sin embargo, no hubo reportes de eventos adversos inesperados dentro de este estudio.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Interacciones:**

2. El efecto de la toxina botulínica puede ser potencializado por antibióticos aminoglicosideos u otros medicamentos que interfieren en la trasmisión neuromuscular, por ejemplo, los relajantes musculares del tipo tubocurarina. El uso concomitante de Siax® con aminoglicosideos o espectinomicina esta contraindicado. Polimixinas, tetraciclinas y lincomicinas deben ser utilizadas con cuidado en pacientes tratados con Slax®.

El efecto de la administración de diferentes suerotipos de neurotoxina botulínica simultáneamente o en el plazo de varios meses cada una, es desconocido. Debilidad neuromuscular excesiva puede ser agravada por la administración de otra toxina botulínica antes de la solución de los efectos de una toxina botulínica previamente administrada.

**Vía de administración:** Intramuscular y subcutanea

**Dosificación y Grupo etario:**

6. **Blefaespasmo:** para blefaespasmo, Siax® reconstituido (ver tabla de dilución) se inyecta utilizando una aguja esteril calibre 27 – 30 sin guia electromiografica. La dosis inicial recomendada es 1,25 -2,5 U (0,05 mL a 0,1 mL de volumen en cada sitios) inyectada en el orbicularis oculi pretarsal medio y lateral del parpado superior y en el orbicularis oculi pretarsal lateral del parpado inferior. En general, el efecto inicial de las inyecciones se observa dentro de los tres días y alcanza un máximo en una a dos semanas despues del tratamiento. Cada tratamiento dura aproximadamente tres meses, luego de dicho periodo se puede repetir el tratameinto. En las sesiones de repetición del tratamiento, la dosis se puede aumentar hasta el doble si la respuesta al tratamiento inicial se considera insuficiente – normalmente definida como un efecto que no dura mas de dos meses. Sin embargo, parece existir poco beneficio de inyectar más 5,0 U por sitio. Se puede encontrar alguna tolerancia cuando se usa el medicamento en el tratamiento de blefaespasmo si los tratamientos se aplican con más frecuencia que cada tres meses, y es raro hacer que el efecto sea permanente. La dosis acumulada del tratamiento con Siax® en un periodo de 30 días no debe exceder 200 U.
7. **Paralisis cerebral infantil:** Para la paralisis cerebral infantil, Siax® reconstituido (ver tabla de dilución) se inyecta utilizando una aguja esteril calibre 26 – 30. Se recomienda inyectar a cada una de las cabezas medial y lateral del musculo gastrocnemio. Se recomienda una dosis total de 4 U/kg de peso corporal en el musculo gastrocnemio afectado en pacientes con hemiplejia. Y en pacientes con diplejía, la dosis recomendada es 6 U7kg de peso corporal dividida en ambas piernas.la dosis máxima administrada no debe exceder 200 U/paciente a la vez. Después de la inyeccion, el paciente debe monitorearse durante al menos 30 minutos en cuanto a la presencia de algún evento adverso agudo. Se puede esperar

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- mejoría clínica dentro de las 4 semanas después de la inyección. Las inyecciones se pueden repetir cuando el efecto de la inyección anterior haya disminuido pero generalmente no antes de 12 semanas.
8. **Arrugas glabellares:** Siax® es reconstituido a una concentración de 50 U/1,25 mL (4 U/0,1 mL) con solución salina al 0,9% sin conservantes. Usando una aguja calibre 30,20 U de Siax® es administrada en 5 sitios en total, 2 en el músculo corrugador de cada ojo y en el músculo procerus, 0,1 mL por sitio. Para reducir las complicaciones como la caída del párpado (ptosis), se debe evitar la inyección en la vecindad del músculo superior palpebral, especialmente en pacientes con grandes músculos corrugadores. Cuando se administra en el extremo medio del músculo corrugador y en el punto medio entre la ceja, debe dejar al menos 1 cm de distancia desde el borde supra orbital. Siax® debe ser administrado con mucho cuidado en no aplicar en vasos sanguíneos y para prevenir la difusión hacia la zona por debajo de la orbita, es importante colocar el dedo pulgar o índice en la zona del borde orbital y ejercer presión antes de la inyección. Durante la inyección, la aguja debe apuntar hacia arriba y hacia el centro y la dosis inyectada debe ser precisa. Los músculos corrugadores y orbicularis orbi mueven el centro de la frente y genera arrugas faciales glabellares. El músculo procerus y el músculo supercili depressor contrae la frente hacia abajo. El ceño fruncido o las arrugas glabellares son producidas por estos músculos. Debido a la posición, tamaño y uso de estos músculos, existen diferencias individuales y por ende, la dosis efectiva es determinada por la observación de la habilidad de mover estos músculos de cada paciente. El efecto del tratamiento con Siax® para arrugas glabellares dura aproximadamente 3 -4 meses. Las inyecciones frecuentes de Siax® no han sido evaluados clínicamente y por razones de seguridad y eficacia no se recomienda. En general, las primeras inyecciones de Siax® inducen la denervación química en los músculos tratados al 1 - 2 días después de la inyección y su intensidad aumenta durante la primera semana.
  9. **Técnica de dilución:** Antes la inyección, reconstituya Siax® liofilizado con solución salina estéril normal sin un preservativo. La inyección de cloruro de sodio al 0,9% es el diluyente recomendado. Extraiga la cantidad adecuada de diluyente en la jeringa de tamaño adecuado. El diluyente se debe inyectar suavemente dentro del vial. Descarte el vial si un vacío no empuja el diluyente dentro del vial. Suavemente mezcle Siax® con la solución salina rotando el vial. Siax® debe administrarse dentro de las 24 horas después de la reconstitución. Durante este periodo de tiempo, Siax® reconstituido se debe conservar en un refrigerador (2-8°C). Siax® reconstituido debe ser claro, incoloro y sin materia particulada y coloración antes de la administración. Como el medicamento y el diluyente no contienen preservativos, un vial de Siax® se debe utilizar para un solo paciente.
  10. **Tabla de dilución:**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Diluyente agregado (Inyección de cloruro de sodio al 0,9%)	Dosis resultantes (U/0,1 mL)
0,5 mL	10,0 U
1,0 mL	5,0 U
2,0 mL	2,5 U
4,0 mL	1,25 U

**Nota:** Estas diluciones se calculan para un volumen de inyección de 0,1 mL. Una disminución o un aumento de la dosis también son posibles administrando un volumen mas pequeño o mas grande de inyección – de 0,05 mL (50% de disminución de la dosis) a 0,15 mL (50% de aumento de la dosis)

**Condición de venta:** Venta con fórmula médica

**Norma Farmacológica:** 19.18.0.0.N150

**Toxina Botulinica Tipo A purificada de Clostridium Botulinum Cepa Hall. Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable. 100U/ vial**

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 20181236945**

**Así mismo, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1,3 del PGR de SIAX ® se considera que: Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.**

### 3.6.11 HYPER HEP ® B

Expediente : 20055505  
Radicado : 20181220068 / 20191109247  
Fecha : 10/06/2019  
Interesado : Grifols Therapeutics LLC.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición: Cada mL de solución contiene 220 UI de inmunoglobulina humana con anticuerpos hepatitis B

Forma farmacéutica: Solución Inyectable Intramuscular

Indicaciones:

Profilaxis de la Hepatitis B

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas

Precauciones y advertencias:

Precauciones: HyperHEP B® no debe ser administrado por vía intravenosa debido al potencial de presentación de reacciones serias. las inyecciones se deben aplicar vía intramuscular y una vez se hace la punción, se debe tener la precaución de retirar un poco el embolo de la jeringa antes de inyectar el producto, con el fin de tener la certeza que este no se inyectara en un vaso sanguíneo.

no se debe aplicar en la región del glúteo debido al riesgo de lesionar el nervio ciático. Se debe tomar la decisión, basado en el volumen de producto a administrar, de escoger el lugar de la punción.

Solo si es claramente necesario se puede administrar HyperHEP B® a una mujer embarazada.

Advertencias: se debe administrar con precaución a pacientes con historia de reacciones alérgicas sistémicas previas después de la administración de preparaciones de inmunoglobulina humana. en pacientes con trombocitopenia severa o algún desorden de la coagulación en lo que podría estar contraindicada la inyección intramuscular, debe ser administrado solo si el beneficio esperado sobrepasa los riesgos

Reacciones adversas:

Puede ocurrir dolor local y sensibilidad en el sitio de la inyección, puede presentar urticaria y angioedema. Reacciones anafilácticas aunque rara vez han sido reportadas después de la inyección de inmunoglobulinas humanas.

Interacciones:

Interacciones de los fármacos

Aunque la administración de la inmunoglobulina (humana) de la hepatitis B no interfiere con la vacuna del sarampión, se desconoce si la inmunoglobulina (humana) de la hepatitis B pudiera interferir con otras vacunas de virus vivos. Por lo tanto, el uso de tales vacunas se debe posponer hasta aproximadamente 3 meses después de la administración de la

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inmunoglobulina (humana) de la hepatitis B. La vacuna de la hepatitis B se puede administrar al mismo tiempo, pero en un lugar distinto de inyección, sin interferir con la respuesta inmune. No se conocen interacciones con otros productos.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Exposición aguda a sangre conteniendo HBsAg

La tabla 1 resume la profilaxis después de una exposición per-cutánea (pinchazo de agua o mordedura), ocular, o exposición mucosa-membrana con sangre, de acuerdo a la fuente de exposición y al estado de inmunización de la persona expuesta. Para una alta efectividad en la profilaxis pasiva con la Inmunoglobulina (humana) de la Hepatitis B, esta debe ser administrada tan pronto ha ocurrido la exposición (la calidad de su protección después de 7 días de una exposición no es clara). Si se prescribe una inyección de Inmunoglobulina (humana) de la Hepatitis B después de ocurrida una exposición, una dosis de 0.6 mL/Kg de peso corporal debe aplicarse intramuscularmente preferiblemente dentro de las primeras 24 horas de ocurrida la exposición.

Tabla 1: Recomendaciones para la profilaxis de la Hepatitis B seguida de exposición per-cutánea o per- mucosa

Tabla 1. (adaptada de<sup>29</sup>)  
Recomendaciones para la profilaxis de la hepatitis B después de la exposición percutánea o per mucosa

Fuente	Persona expuesta	
	No vacunada	Vacunada
HBsAg Positiva	1. Inmunoglobulina (Humana) de la Hepatitis B 1 inmediatamente* 2. Iniciar la serie de vacunas HB†	1. Someter a la persona a pruebas anti-HBs. 2. Si el anticuerpo es inadecuado, inmunoglobulina (humana) de la hepatitis B ( 1) inmediatamente más dosis de refuerzo de vacuna HB, o 2 dosis de HBIG,* una tan pronto como sea posible después de la exposición y la segunda 1 mes después.
Fuente conocida (alto riesgo)	1. Iniciar la serie de vacunas HB 2. Probar la fuente en cuanto a HBsAg Si es positiva, inmunoglobulina (humana) de hepatitis B 1	1. Probar la fuente en cuanto a HBsAg solo si la persona expuesta no responde a la vacuna; si la fuente es HBsAg positiva, administrar inmunoglobulina (humana) de la hepatitis B 1 inmediatamente más dosis de refuerzo de vacuna HB, o 2 dosis de HBIG*, una tan pronto como sea posible después de la exposición y la segunda 1 mes después.
Bajo riesgo HBsAg Positiva	Iniciar la serie de vacunas HB	No se requiere nada.
Fuente desconocida	Iniciar la serie de vacunas HB dentro de los 7 días después de la exposición	No se requiere nada.

\* Inmunoglobulina (humana) de la hepatitis B, dosis de 0.06 mL/kg IM.

† Vacuna HB en dosis de 20 µg IM para adultos; 10 µg IM para bebés o niños menores de 10 años de edad. Primera dosis en menos de 1 semana; segunda y tercera dosis, 1 y 6 meses después.

‡ Menos de 10 unidades de índice de muestreo (SRU) por radioinmunoensayo (RIA), negativo por inmunoensayo enzimático (EIA).

Para personas que rechazan la vacuna de la hepatitis B, se debe administrar una segunda dosis de inmunoglobulina (humana) de la hepatitis B 1 mes después de la primera dosis.

Acta No. 13 de 2019 SEMNINMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Profilaxis de bebés nacidos de madres HBsAg y HBeAg Positivas

La eficacia de la profilaxis con inmunoglobulina (humana) de hepatitis B en bebés en riesgo depende de la administración de inmunoglobulina (humana) de hepatitis B el día de nacimiento. Por lo tanto, es vital la identificación de las madres HBsAg positivas antes del parto.

La inmunoglobulina (humana) de la hepatitis B (0.5 mL) se debe administrar por vía intramuscular (IM) en un bebé recién nacido después de su estabilización fisiológica y, de preferencia, en las primeras 12 horas del nacimiento. La eficacia de la inmunoglobulina (humana) de la hepatitis B disminuye marcadamente si el tratamiento se pospone por más de 48 horas. La vacuna de hepatitis B se debe administrar por vía IM en tres dosis de 0.5 mL de vacuna (10 µg) cada una. La primera dosis se debe administrar en menos de 7 días del nacimiento y se puede administrar simultáneamente con la inmunoglobulina (humana) de la hepatitis B pero en un lugar distinto. La segunda y tercera dosis de la vacuna deben administrarse 1 y 6 meses, respectivamente, después de la primera. Si la administración de la primera dosis de la vacuna de la hepatitis B se retrasa hasta por 3 meses, entonces se deberá repetir una dosis de 0.5 mL de inmunoglobulina (humana) de hepatitis B a los 3 meses. Si la vacuna de la hepatitis B es rechazada, la dosis de 0.5 mL de inmunoglobulina (humana) de hepatitis B se deberá repetir a los 3 y 6 meses. La inmunoglobulina (humana) de la hepatitis B administrada al nacimiento no debe interferir con la vacuna de polio por vía oral ni la de difteria-tétanos-tosferina administradas a los 2 meses de edad.15

### Exposición sexual a una persona HBsAg positiva

Todas las personas susceptibles cuyas parejas sexuales tengan infección aguda de hepatitis B deben recibir una dosis única de HBIG (0.06 mL/kg) y deben iniciar la serie de vacunas de la hepatitis B si es posible comenzar la profilaxis dentro de los 14 días del último contacto sexual o si el contacto sexual con la persona infectada continuará (véase la Tabla 2 de abajo). Administrar la vacuna con HBIG puede mejorar la eficacia del tratamiento posterior a la exposición. La vacuna tiene la ventaja adicional de proporcionar protección de larga duración.

Tabla 2: Recomendaciones para la profilaxis después de una exposición sexual con Hepatitis B

HBIG*		Vacuna	
Dosis	Programación recomendada	Dosis	Programación recomendada
0.06 mL/kg IM†	Dosis única dentro de los 14 días del último contacto sexual.	1.0 mL IM†	Primera dosis en el momento del tratamiento† con HBIG*

\* HBIG = inmunoglobulina (humana) de la hepatitis B

† IM = intramuscular

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



¶ La primera dosis se puede administrar al mismo tiempo que la dosis HBIG pero en distinto lugar; las dosis posteriores se deben administrar según lo recomendado para la vacuna específica.

Exposición doméstica a personas con infección aguda de VHB

El tratamiento profiláctico con una dosis de 0.5 mL de inmunoglobulina (humana) de hepatitis B y la vacuna de hepatitis B están indicados para bebés menores de 12 meses de edad que han estado expuestos a un proveedor de cuidados primarios que tiene hepatitis B aguda. La profilaxis para otros contactos domésticos de personas con infección aguda por VHB no está indicada a menos que hubieran estado expuestos a sangre del paciente índice de forma identificable, tal como compartir cepillos de dientes o rastrillos. Tales exposiciones se deben tratar como exposiciones sexuales. Si el paciente índice se convierte en un portador de VHB, todos los contactos domésticos deberán recibir la vacuna de hepatitis B. La inmunoglobulina (humana) de la hepatitis B se puede administrar al mismo tiempo (pero en un lugar diferente), o hasta un mes antes de la vacunación de hepatitis B sin dañar la respuesta inmune activa por la vacuna de hepatitis B

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019003949 emitido mediante Acta No. 01 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.1, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 3036301 Jun.2013

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 01 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio de los productos de la referencia, únicamente con la siguiente información:

**Composición:** Cada mL de solución contiene 220 UI de inmunoglobulina humana con anticuerpos hepatitis B

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Forma farmacéutica: Solución Inyectable Intramuscular**

**Indicaciones:**

**Profilaxis de la Hepatitis B**

**Contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas**

**Precauciones y advertencias:**

**Precauciones:** HyperHEP B® no debe ser administrado por vía intravenosa debido al potencial de presentación de reacciones serias. las inyecciones se deben aplicar vía intramuscular y una vez se hace la punción, se debe tener la precaución de retirar un poco el embolo de la jeringa antes de inyectar el producto, con el fin de tener la certeza que este no se inyectara en un vaso sanguíneo.

no se debe aplicar en la región del glúteo debido al riesgo de lesionar el nervio ciático. Se debe tomar la decisión, basado en el volumen de producto a administrar, de escoger el lugar de la punción.

Solo si es claramente necesario se puede administrar HyperHEP B® a una mujer embarazada.

**Advertencias:** se debe administrar con precaución a pacientes con historia de reacciones alérgicas sistémicas previas después de la administración de preparaciones de inmunoglobulina humana. en pacientes con trombocitopenia severa o algún desorden de la coagulación en lo que podría estar contraindicada la inyección intramuscular, debe ser administrado solo si el beneficio esperado sobrepasa los riesgos

**Reacciones adversas:**

Puede ocurrir dolor local y sensibilidad en el sitio de la inyección, puede presentar urticaria y angioedema. Reacciones anafilácticas aunque rara vez han sido reportadas después de la inyección de inmunoglobulinas humanas.

**Interacciones:**

**Interacciones de los fármacos**

Aunque la administración de la inmunoglobulina (humana) de la hepatitis B no interfiere con la vacuna del sarampión, se desconoce si la inmunoglobulina (humana) de la hepatitis B pudiera interferir con otras vacunas de virus vivos. Por lo tanto, el uso de tales vacunas se debe posponer hasta aproximadamente 3 meses después de la administración de la inmunoglobulina (humana) de la hepatitis B. La vacuna de la hepatitis B se puede administrar al mismo tiempo, pero en un lugar distinto de

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inyección, sin interferir con la respuesta inmune. No se conocen interacciones con otros productos.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Exposición aguda a sangre conteniendo HBsAg

La tabla 1 resume la profilaxis después de una exposición per-cutánea (pinchazo de agua o mordedura), ocular, o exposición mucosa-membrana con sangre, de acuerdo a la fuente de exposición y al estado de inmunización de la persona expuesta. Para una alta efectividad en la profilaxis pasiva con la Inmunoglobulina (humana) de la Hepatitis B, esta debe ser administrada tan pronto ha ocurrido la exposición (la calidad de su protección después de 7 días de una exposición no es clara). Si se prescribe una inyección de Inmunoglobulina (humana) de la Hepatitis B después de ocurrida una exposición, una dosis de 0.6 mL/Kg de peso corporal debe aplicarse intramuscularmente preferiblemente dentro de las primeras 24 horas de ocurrida la exposición.

Tabla 1: Recomendaciones para la profilaxis de la Hepatitis B seguida de exposición per-cutánea o per- mucosa

Fuente	Persona expuesta	
	No vacunada	Vacunada
HBsAg Positiva	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Inmunoglobulina (Humana) de la Hepatitis B 1 inmediatamente*</li> <li>2. Iniciar la serie de vacunas HB†</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Someter a la persona a pruebas anti-HBs.</li> <li>2. Si el anticuerpo es inadecuado, inmunoglobulina (humana) de la hepatitis B ( 1) inmediatamente más dosis de refuerzo de vacuna HB, o 2 dosis de HBIG,* una tan pronto como sea posible después de la exposición y la segunda 1 mes después.</li> </ol>
Fuente conocida (alto riesgo)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Iniciar la serie de vacunas HB</li> <li>2. Probar la fuente en cuanto a HBsAg Si <b>aspositiva</b>, inmunoglobulina (humana) de hepatitis B 1</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Probar la fuente en cuanto a HBsAg solo si la persona expuesta no responde a la vacuna; si la fuente es HBsAg positiva, administrar inmunoglobulina (humana) de la hepatitis B 1 inmediatamente más dosis de refuerzo de vacuna HB, o 2 dosis de HBIG*, una tan pronto como sea posible después de la exposición y la segunda 1 mes después.</li> </ol>
Bajo riesgo HBsAg Positiva	Iniciar la serie de vacunas HB	No se requiere nada.
Fuente desconocida	Iniciar la serie de vacunas HB dentro de los 7 días después de la exposición	No se requiere nada.

\* Inmunoglobulina (humana) de la hepatitis B, dosis de 0.06 mL/kg IM.

† Vacuna HB en dosis de 20 µg IM para adultos; 10 µg IM para bebés o niños menores de 10 años de edad. Primera dosis en menos de 1 semana; segunda y tercera dosis, 1 y 6 meses después.

‡ Menos de 10 unidades de índice de muestreo (SRU) por radioinmunoensayo (RIA), negativo por inmunoensayo enzimático (EIA).

Acta No. 13 de 2019 SEMNINMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para personas que rechazan la vacuna de la hepatitis B, se debe administrar una segunda dosis de inmunoglobulina (humana) de la hepatitis B 1 mes después de la primera dosis.

#### **Profilaxis de bebés nacidos de madres HBsAg y HBeAg Positivas**

La eficacia de la profilaxis con inmunoglobulina (humana) de hepatitis B en bebés en riesgo depende de la administración de inmunoglobulina (humana) de hepatitis B el día de nacimiento. Por lo tanto, es vital la identificación de las madres HBsAg positivas antes del parto.

La inmunoglobulina (humana) de la hepatitis B (0.5 mL) se debe administrar por vía intramuscular (IM) en un bebé recién nacido después de su estabilización fisiológica y, de preferencia, en las primeras 12 horas del nacimiento. La eficacia de la inmunoglobulina (humana) de la hepatitis B disminuye marcadamente si el tratamiento se pospone por más de 48 horas. La vacuna de hepatitis B se debe administrar por vía IM en tres dosis de 0.5 mL de vacuna (10 µg) cada una. La primera dosis se debe administrar en menos de 7 días del nacimiento y se puede administrar simultáneamente con la inmunoglobulina (humana) de la hepatitis B pero en un lugar distinto. La segunda y tercera dosis de la vacuna deben administrarse 1 y 6 meses, respectivamente, después de la primera. Si la administración de la primera dosis de la vacuna de la hepatitis B se retrasa hasta por 3 meses, entonces se deberá repetir una dosis de 0.5 mL de inmunoglobulina (humana) de hepatitis B a los 3 meses. Si la vacuna de la hepatitis B es rechazada, la dosis de 0.5 mL de inmunoglobulina (humana) de hepatitis B se deberá repetir a los 3 y 6 meses. La inmunoglobulina (humana) de la hepatitis B administrada al nacimiento no debe interferir con la vacuna de polio por vía oral ni la de difteria-tétanos-tosferina administradas a los 2 meses de edad.<sup>15</sup>

#### **Exposición sexual a una persona HBsAg positiva**

Todas las personas susceptibles cuyas parejas sexuales tengan infección aguda de hepatitis B deben recibir una dosis única de HBIG (0.06 mL/kg) y deben iniciar la serie de vacunas de la hepatitis B si es posible comenzar la profilaxis dentro de los 14 días del último contacto sexual o si el contacto sexual con la persona infectada continuará (véase la Tabla 2 de abajo). Administrar la vacuna con HBIG puede mejorar la eficacia del tratamiento posterior a la exposición. La vacuna tiene la ventaja adicional de proporcionar protección de larga duración.

**Tabla 2: Recomendaciones para la profilaxis después de una exposición sexual con Hepatitis B**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Recomendaciones para la profilaxis posterior a la exposición por exposición sexual a la hepatitis B

HBIG*		Vacuna	
Dosis	Programación recomendada	Dosis	Programación recomendada
0.06 mL/kg IM†	Dosis única dentro de los 14 días del último contacto sexual.	1.0 mL IM†	Primera dosis en el momento del tratamiento‡ con HBIG*

\* HBIG = inmunoglobulina (humana) de la hepatitis B

† IM = intramuscular

‡ La primera dosis se puede administrar al mismo tiempo que la dosis HBIG pero en distinto lugar; las dosis posteriores se deben administrar según lo recomendado para la vacuna específica.

Exposición doméstica a personas con infección aguda de VHB

El tratamiento profiláctico con una dosis de 0.5 mL de inmunoglobulina (humana) de hepatitis B y la vacuna de hepatitis B están indicados para bebés menores de 12 meses de edad que han estado expuestos a un proveedor de cuidados primarios que tiene hepatitis B aguda. La profilaxis para otros contactos domésticos de personas con infección aguda por VHB no está indicada a menos que hubieran estado expuestos a sangre del paciente índice de forma identificable, tal como compartir cepillos de dientes o rastrillos. Tales exposiciones se deben tratar como exposiciones sexuales. Si el paciente índice se convierte en un portador de VHB, todos los contactos domésticos deberán recibir la vacuna de hepatitis B. La inmunoglobulina (humana) de la hepatitis B se puede administrar al mismo tiempo (pero en un lugar diferente), o hasta un mes antes de la vacunación de hepatitis B sin dañar la respuesta inmune activa por la vacuna de hepatitis B

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 18.2.0.0.N10

Inmunoglobulina humana con anticuerpos hepatitis B. Solución Inyectable. 220 UI/mL

Forma farmacéutica: Solución Inyectable Intramuscular

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión 3036301 Jun.2013 para el producto de la referencia.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos del laboratorio de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías, los cuales debe allegar en la solicitud del registro sanitario.

3.6.12. AVAXIM 160 U

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima  
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá  
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60  
(f) 2948700  
www.invima.gov.co





Expediente : 213330  
Radicado : 20181223746 / 20191089411  
Fecha : 14/05/2019  
Interesado : Sanofi Pasteur S.A

**Composición:**

Cada 0.5mL de suspensión contiene 160U de Virus de la Hepatitis A inactivado

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

**Indicaciones:**

Avaxim 160U está indicado para la inmunización activa contra la infección causada por el virus de la hepatitis a, para la prevención de la infección provocada por el virus de la hepatitis a en adolescentes a partir de 16 años y en adultos.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes o a la neomicina (que puede estar presente en cada dosis como trazas debido a su empleo durante la fabricación).

Hipersensibilidad tras una inyección previa de la vacuna.

Debe posponerse la vacunación en caso de enfermedad febril aguda grave.

**Precauciones y advertencias:**

Como con todas las vacunas inyectables, se recomienda disponer de un tratamiento médico apropiado y de vigilar al sujeto en caso de una posible reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

AVAXIM 160 U no se ha estudiado en pacientes que presentan inmunidad disminuida.

Se puede producir síncope (desmayo), como reacción psicógena a la inyección con una aguja después, o incluso antes, de cualquier vacunación especialmente en adolescentes. Puede venir acompañada de varios signos neurológicos como trastornos transitorios de la visión, parestesia y movimientos tónico-clónicos de las extremidades durante la fase de recuperación. Es importante contar con medidas de prevención para evitar cualquier lesión en caso de desmayo.

Un tratamiento inmunosupresor o un estado de inmunodeficiencia puede inducir una disminución de la respuesta inmunitaria a la vacuna. Se recomienda por lo tanto, esperar la finalización del tratamiento para vacunar o bien, asegurarse de la buena protección del sujeto. Sin embargo, la vacunación de los sujetos que presentan una inmunodepresión crónica, como

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



una infección por el VIH, está recomendada a pesar de que la respuesta inmune pueda ser limitada.

Dado el tiempo de incubación de la hepatitis A, la infección podría estar presente, aunque asintomática, en el momento de la vacunación. No se ha documentado el efecto de la administración de AVAXIM 160 U durante el periodo de incubación de la hepatitis A. En ese caso, puede ocurrir que la vacunación no tenga efecto sobre el desarrollo de la hepatitis A.

La utilización de esta vacuna en sujetos que tienen una afección hepática deberá ser considerada con atención, dado que no se ha efectuado ningún estudio en estos sujetos.

Como con todas las vacunas, puede no obtenerse una respuesta inmunitaria protectora en todas las personas vacunadas.

La vacuna no protege contra la infección provocada por el virus de la hepatitis B, de la hepatitis C, de la hepatitis E o por otros agentes patógenos conocidos del hígado.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas se derivan de estudios clínicos y de la experiencia posterior a la comercialización en el mundo.

Las reacciones adversas están clasificadas en términos de frecuencia según la siguiente convención:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

Muy raras ( $< 1/10.000$ ), incluidos los casos aislados.

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefaleas.

Frecuencia no conocida: síncope vasovagal en respuesta a la inyección.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas, vómitos, disminución del apetito, diarreas, dolores abdominales.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuencia no conocida: urticaria, erupción asociada o no de un prurito.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: mialgias, artralgias.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: astenia, dolor ligero en el lugar de inyección.

Frecuentes: fiebre leve.

Poco frecuentes: eritema en el lugar de inyección.

Raras: nódulo en el lugar de inyección.

Exploraciones complementarias

Raras: aumento de las transaminasas séricas (ligero y transitorio).

Las reacciones se informaron con menos frecuencia después de la dosis de refuerzo que después de la primera dosis.

Esta vacuna es igualmente bien tolerada tanto en sujetos seropositivos contra el virus de la hepatitis A, como en sujetos seronegativos.

Interacciones:

Se puede practicar la administración simultánea de inmunoglobulinas con esta vacuna en dos lugares separados. Las tasas de seroprotección no se modifican, pero los títulos de anticuerpos pueden ser inferiores a los obtenidos cuando esta vacuna es administrada sola.

Cuando la administración concomitante se considere necesaria, no debe mezclarse AVAXIM 160 U con otras vacunas en una misma jeringa: las otras vacunas deben administrarse en lugares diferentes con jeringas y agujas diferentes.

Dado que esta vacuna está inactivada, la asociación con otra(s) vacuna(s) inactivada(s) utilizando un lugar de inyección diferente no provoca en general interferencia.

Esta vacuna puede administrarse simultáneamente, pero en dos lugares separados, con una vacuna antitifoídica polisacárida (Typhim Vi) sin que la respuesta inmunitaria de los antígenos a una u otra sea modificada.

Esta vacuna puede ser administrada simultáneamente, pero en dos lugares separados, con la vacuna viva contra la fiebre amarilla.

Esta vacuna puede ser utilizada como refuerzo en personas que hayan sido primovacunadas con otra vacuna inactivada contra la hepatitis A.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:  
Posología

La dosis recomendada para los sujetos a partir de los 16 años es de 0,5 ml.

La protección inicial se obtiene tras una sola inyección.

Para obtener una protección a largo plazo contra las infecciones causadas por el virus de la hepatitis A, en adolescentes a partir de los 16 años y adultos, debe administrarse una segunda dosis (refuerzo), preferentemente de 6 a 12 meses después de la primera vacunación, y puede hacerse hasta 36 meses después de la primera vacunación. Se calcula que los anticuerpos anti-VHA tienen una persistencia de varios años (durante más de 10 años) tras la segunda dosis (refuerzo).

Esta vacuna puede administrarse igualmente en dosis de refuerzo de la vacunación contra la hepatitis A en sujetos a partir de los 16 años que hayan recibido una primera inyección con la vacuna combinada antitifoidea (polisacarida Vi purificada) y hepatitis A (inactivada) de 6 a 36 meses antes.

Población pediátrica

No procede

Forma de administración

Esta vacuna debe administrarse por vía intramuscular (IM). El lugar de la inyección que se recomienda es la región del deltoides.

Excepcionalmente, se podrá administrar la vacuna por vía subcutánea en pacientes con trombocitopenia o con riesgo de hemorragia.

La vacuna no debe administrarse en el músculo glúteo dada la cantidad variable en el tejido graso de esta zona, que puede causar una variabilidad en la eficacia de la vacuna.

No inyectar por vía intravascular: comprobar que la aguja no penetra en un vaso sanguíneo.

No inyectar por vía intradérmica.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019003953 emitido mediante Acta No. 01 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.2, con el fin de

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181223746
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181223746

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto el interesado allegó alcance mediante radicado número 20191131677 del 11/07/2019.

### 3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

#### 3.7.1 MEDICAMENTOS MULTIVITAMINICOS EN GESTANTES BAJO CONDICIÓN DE VENTA LIBRE

Radicado : 20191124769

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre:

- Consultar respecto la condición de venta libre aprobada para varios multivitamínicos prenatales disponibles en el mercado.
- Informar el marco normativo bajo el cual se ha autorizado la evaluación farmacológica y el registro sanitario de estos productos bajo la condición de venta libre, ya que como en normas farmacológicas se establece que este tipo de productos en caso de aplicar y de clasificarse en la categoría de medicamentos, su condición de venta debería ser bajo fórmula médica y en especial cuando contienen vitamina A y D para la población gestante.

- Dado que este tipo de productos se ha autorizado bajo la condición de venta libre, tal autorización ha permitido además que se autorice publicidad masiva en medios dirigidos a público en general. ¿En caso de que se lleguen a llamar en revisión de oficio solicitando bien sea la reclasificación a suplementos dietarios o el cambio de la condición de venta de estos productos (aquellos que se clasifiquen como medicamentos), la publicidad que se ha venido autorizando será automáticamente cancelada?

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que:

- Consultar respecto la condición de venta libre aprobada para varios multivitamínicos prenatales disponibles en el mercado.
- Informar el marco normativo bajo el cual se ha autorizado la evaluación farmacológica y el registro sanitario de estos productos bajo la condición de venta libre, ya que como en normas farmacológicas se establece que este tipo de productos en caso de aplicar y de clasificarse en la categoría de medicamentos, su condición de venta debería ser bajo fórmula médica y en especial cuando contienen vitamina A y D para la población gestante.

**Rta:** La Sala considera que en efecto los preparados multivitamínicos no deben ser considerados como medicamentos dado que no se ajustan a una necesidad terapéutica específica. La Sala con el fin de aclarar esta situación realizará una evaluación exhaustiva del capítulo de vitaminas en lo relacionado a multivitamínicos a la luz del estado del arte para corregir los aspectos relacionados con estas situaciones y llamará a revisión de oficio para que los productos correspondientes se ajusten a las condiciones que se establezcan.

Por lo anterior, la sala recomienda llamar a revisión de oficio a las preparaciones multivitamínicas que se encuentren registradas como medicamentos con el propósito de evaluar a la luz del arte actual las condiciones de uso y comercialización de este tipo de preparados. Adicionalmente, la Sala considera que el tema de las vitaminas y sus condiciones en las normas farmacológicas debe ser modificado con miras a puntualizar los aspectos anteriores

- Dado que este tipo de productos se ha autorizado bajo la condición de venta libre, tal autorización ha permitido además que se autorice publicidad masiva en medios dirigidos a público en general. ¿En caso de que se lleguen a llamar en revisión de oficio solicitando bien sea la reclasificación a suplementos dietarios o el cambio de la condición de venta de estos productos (aquellos que se clasifiquen como medicamentos), la publicidad que se ha venido autorizando será automáticamente cancelada?

**Rta:** Las condiciones de promoción deberán ser establecidas de acuerdo al resultado del llamado a revisión de oficio.

### 3.7.2 LIOTON 1000UI/g Gel

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Expediente : 206903  
Radicado : 20191131347

Composición:  
Cada 100g de gel contiene 100000 UI de Heparina sódica

Forma Farmacéutica: Gel tópico

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la propuesta del interesado de presentar solicitud de acuerdo con el procedimiento de “medicamento de síntesis química, Decreto 677 de 1995” y proporcionarnos aclaraciones sobre los siguientes aspectos del procedimiento:

- Normatividad que aplica para la renovación (Decreto 677 de 1995 o Decreto 1782 de 2014).

Por su forma

- Definición del requerimiento de presentación de evaluación farmacológica, teniendo en cuenta que es un producto que fue aprobado en norma farmacológica desde el año 1999.
- Formulario a emplear para el trámite de renovación y si es el caso para la evaluación farmacológica.
- Plazos para la presentación de cada trámite: renovación del registro sanitario y si es el caso para la evaluación farmacológica.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora remite al interesado al concepto del Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.7.8., el cual indica:

**“La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que revisado el estado del arte referido a los mecanismos de obtención, producción y comercialización del producto de la referencia, historial de uso, además de los enfoques de otras agencias regulatorias, la Sala ratifica que los medicamentos que contengan heparina no fraccionadas seguirán siendo considerados como biológicos para tramites de registro sanitario.”**

### 3.7.3 VACUNA CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Radicado: 20193006225

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado: Grupo de Farmacovigilancia

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora un resumen sobre la evaluación de seguridad y el balance riesgo-beneficio que se realizó por parte de la Sala Especializada para el otorgamiento de la evaluación farmacológica y las renovaciones de la vacunas contra el virus del papiloma humano.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora informa que la evaluación del producto se realizó de acuerdo a la normatividad para establecer la seguridad y eficacia de los medicamentos en las indicaciones propuestas con base en la documentación presentada por los titulares en cuanto a información de desarrollo, preclínico, clínico de publicación internacional, antecedentes de comercialización y el conocimiento de los comisionados a la luz del estado del arte. En estas condiciones el proceso que se surtió aparece reflejado en las actas que a continuación se resumen:

Acta No. 12 de 2017 SEMPB, numeral 3.1.3.12, Acta No. 03 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.2.8.2, Acta No. 03 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.11.

Después de la obtención del registro sanitario y comercialización el Invima establece seguimiento de farmacovigilancia local e internacional para los productos, lo cual es tenido en cuenta en los casos de renovación de los registros sanitarios que permitan verificar su seguridad y eficacia en esta etapa de comercialización.

Respecto a la información emergente se ha realizado un abordaje integral en su análisis sobre la relación de las alertas presentadas relacionadas con los productos en cuestión.

La Sala considera que a nivel nacional e internacional la relación beneficio riesgo para los productos se mantiene favorable.

#### 3.7.4. ESQUEMA DE TRATAMIENTO FLUDARABINA NUEVAS INDICACIONES

Radicado: 20191142474  
Interesado: Blau Farmaceutica

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto sobre los siguientes puntos:

- Dosificación y esquema terapéutico de Fludarabina asociada a Timoglobulina
- Dosificación y esquema terapéutico de Fludarabina asociada a Busulfan

**CONCEPTO:** De acuerdo al concepto del Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.18., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda que la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología precise los esquemas de dosificación para los productos e indicaciones de la referencia, solicitados bajo la forma de Uso no incluido en el registro sanitario, UNIRS.

### 3.7.5 NEURONOX® 50U

Expediente: 20049561  
Radicado: 20191144325  
Interesado: Humax Pharmaceutical

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto frente conocer cuáles son las publicaciones recientes referidas en el concepto emitido en el Acta No. 06 del 2019 numeral 3.6.5.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que el asunto de su solicitud fue resuelto en el Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.9 y numeral 3.7.4.

### 3.7.6 INTERCAMBIABILIDAD BIOSIMILARES

Radicado : 20191137483

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto respecto a: ¿Cuál es la posición del INVIMA en cuanto a que un producto Biosimilar se autoproclame intercambiable cuando fue evaluado en Colombia bajo el Decreto 677 y no hay pronunciamiento de parte de la institución en cuanto a los estudios que supuestamente sustentan esta clasificación para el producto?

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que los productos innovadores y similares cumplen con los requisitos de seguridad, eficacia y calidad, por lo tanto pueden ser utilizados de acuerdo a la información aprobada en los registros sanitarios y a las necesidades del paciente.

### 3.7.7 OCTAPLEX 500 U.I.

Expediente : 19989642  
Radicado : 2017115731 / 20191039781  
Fecha : 05/03/2019

Solicitud: El Grupo de Apoyo de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto respecto a la composición conceptuada en Acta No. 02 de 2018 numeral 3.2.3.16.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No. 02 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.16., en el sentido de indicar que la composición es la siguiente y no como se encuentra en el Acta mencionada:

**Composición:** Cada frasco ampolla con el polvo liofilizado contiene:

- 280-760 UI de Factor II
- 180-480 UI de Factor VII
- 500 UI de Factor IX
- 360-600 UI de Factor X
- 260-620 UI de Proteína C
- 240-640 UI de Proteína S

### 3.7.8 REPLAGAL®

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Expediente : 20020941  
Radicado : 20191088434  
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora re-considerar el concepto emitido en Acta No. 18 de 2018 numeral 3.1.1.5, relativo a la medida de llamado a Revisión de oficio, por cambio de indicación del principio activo Agalsidasa Alfa.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que dada la información disponible sobre la patología, el curso natural de la enfermedad y el estadio de la enfermedad en donde se pueden obtener beneficios de los tratamientos disponibles, la Sala recomienda llamar a revisión de oficio a los productos que contengan como principio activo agalsidasa alfa y agalsidasa beta para que la indicación sea la siguiente “para pacientes con inicio temprano de la enfermedad de Fabry. Para pacientes con enfermedad de Fabry de inicio tardío con signos iniciales de afectación renal, cardíaca o cerebral”.

A la luz del estado del arte actual la sala considera que el tratamiento debe ser iniciado lo más pronto posible después de que los signos y síntomas son detectados con el fin de evitar los daños estructurales de los órganos blanco, dado que una vez afectados, los daños son irreversibles y el producto no sería útil.

### 3.7.9 NUSINERSEN-SPINRAZA®

Radicado: 20191111134  
Fecha: 12/06/2019  
Interesado: FAMECOL Fundación Atrofia Muscular Espinal Colombia

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto frente a la evaluación de la evidencia disponible del medicamento Nusinersen-protección de datos ® con el fin de considerar su postulación a la inclusión en la Lista UNIRS, tratamiento para la Atrofia Muscular Espinal (enfermedad huérfana).

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No. 16 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.5., en el sentido

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de indicar que de acuerdo a los estudios clínicos presentados las indicaciones para el producto de la referencia son únicamente:

**Indicaciones:**

El medicamento Nusinersen está indicado para iniciar tratamiento de la atrofia muscular espinal 5q tipo 1 (werdning-Hoffman) en menores de 6 meses y en pacientes con atrofia muscular espinal 5q tipo 2 y 3 con escala funcional motora de Hammersmith  $\geq 10$  y  $\leq 54$  en menores de 6 años en ambos casos confirmados con diagnóstico genético.

No hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo.

En la atrofia espinal 5q tipo 1 se debe revisar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento mediante las escalas CHOP-INTEND y HINE y se debe considerar de forma individualizada en función de las manifestaciones clínicas y de la respuesta al tratamiento del paciente

En la atrofia muscular espinal 5q tipo 2 y 3 se debe revisar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento mediante escala funcional motora de Hammersmith y se debe considerar de forma individualizada en función de las manifestaciones clínicas y de la respuesta al tratamiento del paciente.

Adicionalmente, la Sala considera que las modificaciones a las indicaciones deben ser solicitadas por un interesado debidamente sustentadas con evidencia clínica.

### 3.7.10.                    **ÁCIDO ACETILSALICÍLICO**

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que los medicamentos que contienen como único principio activo ácido acetilsalicílico, en presentaciones entre 40 y 325 mg con indicación antiagregante plaquetario, deben ser prescritos con fórmula médica. Para ser prescrito en niños, especialmente en menores de 6 años, hay que tener certeza que no se trata de un cuadro viral, lo que requiere valoración médica. Por la anterior, la Sala recomienda llamar a revisión de oficio para que ajusten la condición de venta, a venta con fórmula médica.

### 3.7.11.                    **Keytruda (Pembrolizumab)**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Radicado : 20191061405  
Fecha : 03/04/2019  
Interesado : MSD

la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de agosto de 2019 al interesado MSD con el fin de escuchar los argumentos en razón de presentar plan de investigación clínica para las indicaciones que actualmente cuentan con protocolos de investigación en curso para el medicamento keytruda (Pembrolizumab).

### 3.8. ACLARACIONES

#### 3.8.1 HEMLIBRA®

Expediente : 20135003  
Radicado : 20191048465 / 20191121982

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aclaración del concepto emitido en el Acta No. 07 de 2019 numeral 3.4.2.4 SEMNNIMB, en el sentido de:

- Conocer para la indicación sin inhibidores del Factor VIII, cuáles son los criterios considerados para establecer como inadecuada una respuesta a Factor VIII.

- Cuáles son los parámetros objetivos a partir de los cuales se puede definir que no hay respuesta adecuada al Factor VIII y se pueda iniciar tratamiento con Hemlibra? - Respuesta paraclínica (Exámenes de laboratorio-Recuperación IV de factor VIII)
- Respuesta clínica (Evidencia de sangrado?)
- Los dos anteriores?

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que:

- Conocer para la indicación sin inhibidores del Factor VIII, cuáles son los criterios considerados para establecer como inadecuada una respuesta a Factor VIII.

**Rta:** La Sala considera que el manejo adecuado y racional para esta patología, en la cual hace falta una biomolécula, debe ser el reemplazo de la misma hasta donde pueda

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hacerse, como es el caso del uso del factor VIII que es la proteína faltante en la hemofilia A. El uso de otras tecnologías sólo es justificable cuando existe fallo o respuesta inadecuada o insuficiente a esa terapia de reemplazo.

- Cuáles son los parámetros objetivos a partir de los cuales se puede definir que no hay respuesta adecuada al Factor VIII y se pueda iniciar tratamiento con Hemlibra? - Respuesta paraclínica (Exámenes de laboratorio-Recuperación IV de factor VIII)
- Respuesta clínica (Evidencia de sangrado?)
- Los dos anteriores?

Rta: El principal parámetro objetivo para determinar que no hay una respuesta adecuada al factor VIII, es la falta de respuesta clínica después de la aplicación del factor VIII en el paciente hemofílico y la confirmación con los exámenes de laboratorio.

### 3.8.2 SIXQUEN®

Expediente : 20143889

Radicado : 20181077149 / 20181182448 / 20181185138 / 20191130195

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aclaración del concepto emitido en el Acta No. 16 de 2018 numeral 3.1.1.4 SEMNNIMB, en el sentido de emitir un concepto sobre la solicitud de inclusión en el listado de vitales no disponibles.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada y la disponible en el Invima identificando que:

El medicamento **Ácido quenodesoxicólico cápsula de gelatina dura x 250mg** cuenta con evaluación farmacológica aprobada para **“El ácido quenodesoxicólico está indicado para el tratamiento de errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares primarios producidos por la deficiencia de la 27-esterol-hidroxilasa (que se manifiesta como xantomatosis cerebrotendinosa (XCT)) en niños y adolescentes de edades comprendidas desde 2 años hasta 18 años, y adultos”** Acta 16/2018 SEMNNIMB

1. El principio activo **Ácido quenodesoxicólico cápsula de gelatina dura x 250mg** se encuentra incluido en las Normas farmacológicas 8.2.7.0.N210, únicamente con la indicación para el tratamiento de errores congénitos en la síntesis de ácidos

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**biliares primarios producidos por la deficiencia de la 27-esterol-hidroxilasa (que se manifiesta como xantomatosis cerebrotendinosa (XCT)) en niños y adolescentes de edades comprendidas desde 2 años hasta 18 años, y adultos**

2. Se ha verificado que actualmente no existen otras alternativas terapéuticas en el país para la indicación aprobada para este medicamento

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concluye que se cumplen los criterios del Decreto 481 de 2004 e incluye en forma temporal en el Listado de Medicamentos Vitales no disponibles los siguientes medicamentos para ser usado en las indicaciones aprobadas por la SEM

**Ácido quenodesoxicólico cápsula de gelatina dura x 250mg**

Cabe recordar que debe darse cumplimiento a lo estipulado en la circular DG-100-00022-13 sobre autorización de importación de medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente y la realización de la monitorización permanente del profesional de la salud tratante durante uso del producto solicitado, reportando de los eventos adversos de acuerdo con los lineamientos del Programa nacional de Farmacovigilancia en la siguiente ruta: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co) – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

### **3.8.3 SYMBICORT® TURBUHALER® 160/4.5 µg/Dosis**

Expediente : 19918906

Radicado : 20181241621 / 20191093345 / 20191108141

Composición:

Cada dosis contiene 160 µg Budesonida micronizada + 4.5 µg de fumarato de formoterol dihidratado.

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aclaración del concepto emitido en el Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB numeral 3.4.1.1, respecto a:

- Aclarar si con base en la justificación provista en el radicado No. 20181241621 de 23 de Noviembre de 2018, podemos entender que la comisión revisora está de acuerdo

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con la eliminación del texto del Acta No. 02 de 2017, numeral 3.6.7 de la sección de interacciones, dado que no hubo un pronunciamiento al respecto.

- Aclarar si el requerimiento incluido en el acto administrativo (Auto No. 2019005548 de 16 de Mayo, Anexo 5) que solicitó incluir el texto del Acta No. 02 de 2017, numeral 3.6.7 en la sección de advertencias y precauciones es procedente para el producto Symbicort® Turbuhaler® 160/4.5 µg/Dosis (Budesonida / Fumarato de formoterol) dado que dicho llamado a revisión de oficio fue omitido específicamente para los productos que contenían cobicistat y ritonavir.
- En caso que proceda la inclusión de dicho texto, por favor aclarar si este texto debe ser incluido en la sección de interacciones o en precauciones y advertencias.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

#### 3.8.4. GALAFOLD® 123 MG CÁPSULAS

Expediente : 20152309

Radicado : 20181205287 / 20191113378

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aclaración del concepto emitido en el Acta No. 18 de 2018 SEMNNIMB numeral 3.1.1.5, en el sentido de:

Considerar la información expuesta en la correspondencia enviada y se emita un pronunciamiento respecto al párrafo 2 de la indicación recomendada en el Acta No. 18 de 2018 SEMNNIMB numeral 3.1.1.5 en cuanto a “Dada la información disponible sobre la patología, el curso natural de la enfermedad y el estadio de la enfermedad en donde se puede obtener beneficios de los tratamientos disponibles, la Sala recomienda llamar a revisión de oficio a los productos que contengan como principio activo agalsidasa alfa y agalsidasa beta para que la indicación sea la siguiente “tratamiento de pacientes con la enfermedad de Fabry con signos iniciales de afectación renal, cardíaca o cerebral pero con una tasa de filtración glomerular (TFG) estimada igual o superior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>”. El interesado solicita no ser incluidos al llamado a revisión de oficio de acuerdo al Acta No. 18 de 2018 SEMNNIMB numeral 3.1.1.5, y de ser posibles generar una diferenciación igualmente frente a Replagal, haciendo énfasis que “son la única terapia con estudios tipo ECA (Fase IV) que evalúa desenlaces duros y que cuenta con aprobación completa por parte de la FDA y EMA.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que dada la información

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



disponible sobre la patología, el curso natural de la enfermedad y el estadio de la enfermedad en donde se pueden obtener beneficios de los tratamientos disponibles, la Sala recomienda llamar a revisión de oficio a los productos que contengan como principio activo agalsidasa alfa y agalsidasa beta para que la indicación sea la siguiente “para pacientes con inicio temprano de la enfermedad de Fabry. Para pacientes con enfermedad de Fabry de inicio tardía con signos iniciales de afectación renal, cardíaca o cerebral”.

A la luz del estado del arte actual la sala considera que el tratamiento debe ser iniciado lo más pronto posible después de que los signos y síntomas son detectados con el fin de evitar los daños estructurales de los órganos blanco, dado que una vez afectados, los daños son irreversibles y el producto no sería útil.

### 3.8.5. BRINEURA® CERLIPONASA ALFA 150mg/5mL

Expediente : 20142418  
Radicado : 20181052726 / 20181183850

Solicitud: Se solicita aclaración de la norma farmacológica establecida en el Acta No. 16 de 2018 SEMNNIMB numeral 3.2.1.3.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No. 16 de 2018 SEMNNIMB numeral 3.2.1.3., en el sentido de indicar que la Norma Farmacológica para cerliponasa alfa, es 8.2.7.0.N230 y no como aparece en el acta mencionada.

**Composición:** Cada mL de solución de Brineura contiene 30 mg de cerliponasa alfa. Cada vial contiene 150 mg de cerliponasa alfa en 5 mL de solución

**Norma farmacológica:** 8.2.7.0.N230 únicamente para el tratamiento de la enfermedad lipofuscinosis neuronal ceroide tipo 2 (neuronal ceroid lipofuscinosis type 2, CLN2) en pacientes de 3 a 15 años, también conocida como deficiencia de tripeptidil peptidasa 1 (TPP1) con diagnóstico confirmado por actividad enzimática TPP1 y análisis de genotipo CLN2 y puntuación de 3-6 en los dominios motor y lenguaje en la escala de HAMBURG con al menos un punto en cada uno de estos dos dominios.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### 3.8.6. ACTILYSE 50 mg AMPOLLAS

Expediente : 33103  
Radicado : 2017097087 / 20181184000 / 20191055167

**Composición:**

Cada vial de 50mL contiene 50 mg de Alteplase. La solución reconstituida contiene 1mg de Alteplase por mL.

**Forma farmacéutica:**

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

**Solicitud:** El Grupo de Apoyo solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del concepto del Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.1, en el sentido de señalar la versión de la información para prescribir.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 09 de 2019 (SEMNNIMB) Numeral 3.6.1, en el sentido de señalar que la versión de la información para prescribir es la 0002-12 y no como se encuentran en dicha acta.

### 3.8.7. BISINTEX®

Expediente : 20143846  
Radicado : 20181076807 / 20181108672 / 20181084863 / 20181085432 / 20181114023 / 20181123822 / 20181186489 / 20181246906

**Composición:** Cada vial contiene 440mg de Trastuzumab

**Solicitud:** El Grupo de Apoyo solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del concepto del Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.2.6, en el sentido de emitir la información farmacológica por principio activo y no por nombre comercial.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2019 numeral 3.2.6 SEMNNIMB, en el sentido de señalar que se cambia

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



el nombre Herceptin® por trastuzumab, quedando las indicaciones de la siguiente manera.

“Indicaciones:

- **cáncer de mama**
- **cáncer de mama metastásico (cmm):**
- **está indicado para el tratamiento de pacientes con cmm con sobreexpresión de her2:**
  - en monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico
  - en combinación con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico
  - en combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes con cmm con receptores hormonales
- **cáncer de mama precoz (cmp): está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama precoz(cmp)her2- positivo:**
  - después de la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y la radioterapia (si procede).
  - después de la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
  - en combinación con quimioterapia adyuvante con docetaxel y carboplatino.
  - en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de tratamiento adyuvante con trastuzumab en el cáncer de mama localmente avanzado, incluido el cáncer de mama inflamatorio, o en caso de tumores >2 cm de diámetro.
- **cáncer gástrico avanzado: en combinación con capecitabina o con 5-fluorouracilo y un compuesto de platino por vía intravenosa (i.v.) está indicado en pacientes con adenocarcinoma avanzado de estómago o de la unión gastroesofágica her2-positivo que no han recibido previamente tratamiento antineoplásico de la enfermedad metastásica.”**

**3.8.8 SEGLUROMET® 2.5 mg/1000 mg  
SEGLUROMET® 7.5 mg/1000 mg**

Expediente : 20163291  
Radicado : 20191092500

Composición:

Cada Tableta recubierta contiene 2.5 mg de Ertugliflozina y 1000 mg de Metformina  
Cada Tableta recubierta contiene 7.5 mg de Ertugliflozina y 1000 mg de Metformina

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Solicitud:** El Grupo de Apoyo solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del concepto del Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.3, en el sentido de señalar la condición de venta para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto del Acta No. 11 de 2019 numeral 3.1.1.3, en el sentido de mencionar la condición de venta para el producto de la referencia:

**Condición de venta:** Venta con fórmula médica

### 3.8.9 SERALBUMIN 20%

Expediente : 20036306

Radicado : 20181180751 / 20191088422

Composición: Cada mL de Solución estéril contiene Albumina Humana (Plasma de proteína Humana) 0.20 g.

**Solicitud:** El Grupo de Apoyo solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del concepto del Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.10, en el sentido de corregir las indicaciones, puesto que se menciona el nombre comercial de otro producto diferente al solicitado por el interesado.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 12 del 2019 numeral 3.6.10. SEMNNIMB, en el sentido de señalar que se cambia el nombre Plasmanate® por albúmina humana, quedando las indicaciones de la siguiente manera.

**“INDICACIONES:**

**Tratamiento de Emergencia del Shock Hipovolémico**

**Seralbumin-20 es hiperoncótico y al infundirlo intravenosamente expandirá el volumen del plasma en una cantidad adicional, de tres a cuatro veces mayor que el volumen**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



realmente administrado, mediante la extracción de líquido de los espacios intersticiales, siempre que el paciente esté normalmente hidratado de forma intersticial o que haya edema intersticial. Si el paciente está deshidratado, se debe administrar cristaloides adicionales, o alternativamente, deberá usarse la fracción proteica de plasma (humano) 5%, USP (albúmina humana). Se debe controlar la respuesta hemodinámica del paciente y tomar las precauciones habituales contra la sobrecarga circulatoria observada. La dosis total no deberá exceder el nivel de albúmina encontrado en el individuo normal, es decir, aproximadamente 2 g por kg de peso corporal en ausencia de hemorragia.

Aunque otra marca de albúmina humana puede ser preferible para los déficits de volúmenes habituales, Seralbumin-20 con los cristaloides apropiados puede ofrecer ventajas terapéuticas en déficit oncótico o en el choque de larga duración cuando el tratamiento ha sido demorado. La eliminación de líquido ascítico de un paciente con cirrosis puede provocar cambios en la función cardiovascular e incluso provocar un choque hipovolémico. En tales circunstancias, puede requerirse el uso de una infusión de albúmina para mantener el volumen sanguíneo.”

### 3.9. NUEVA FORMA FARMACÉUTICA DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

#### 3.9.1. PERGOVERIS®

Expediente : 20151041  
Radicado : 20181185938 / 20191100397  
Fecha : 28/05/2019  
Interesado : Merck S.A.

Composición:

Cada mL contiene 45.5 mcg de Folitropina alfa (r-hFSH) y 13.75 mcg de Lutropina alfa (r-hLH)

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Pergoveris está indicado para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia severa de LH y FSH.

Contraindicaciones:

Pergoveris está contraindicado en pacientes con:

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- alergia a folitropina alfa y a lutropina alfa o a cualquiera de los excipientes de Pergoveris
- tumores del hipotálamo o la hipófisis
- ampliación de los ovarios o quistes en los ovarios de etiología desconocida
- hemorragias ginecológicas de etiología desconocida
- carcinoma de útero, ovario o mamario

El uso de Pergoveris no está recomendado cuando no se pueda esperar una respuesta eficaz, como:

- insuficiencia ovárica primaria
- malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo, tumores fibroides uterinos incompatibles con el embarazo

#### Precauciones y advertencias:

El tratamiento con Gonadotropinas requiere un compromiso de tiempo por parte de los médicos y profesionales de la salud, así como la disponibilidad de instalaciones adecuadas de control. El uso seguro y eficaz de Pergoveris en las mujeres, requiere el control regular de la respuesta ovárica, por medio de ultrasonido, por si solo o preferiblemente en combinación con la medición de los niveles de estradiol en suero. Entre pacientes, puede haber un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH/LH; una respuesta baja a FSH/LH en algunas pacientes y una respuesta más exagerada en otras. Se debe administrar, la dosis efectiva más baja relacionada al objetivo del tratamiento.

La autoadministración de Pergoveris debe realizarse únicamente por aquellos pacientes que estén bien motivados, debidamente capacitados y que tengan acceso a asesoramiento de expertos.

La primera inyección de Pergoveris debe realizarse bajo supervisión médica directa.

#### Porfiria

En pacientes con porfiria o antecedentes familiares de porfiria, Pergoveris puede aumentar el riesgo de ataque agudo. El tratamiento puede interrumpirse si hay un deterioro de la enfermedad o a la primera presentación de dicha condición.

#### Tratamiento en Mujeres

Antes de iniciar el tratamiento, debe evaluarse apropiadamente, la infertilidad de la pareja. Previo al tratamiento, las pacientes también deben ser evaluadas para descartar la presencia de hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hiperprolactinemia y el tratamiento específico debe ser administrado.

#### Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (OHSS)

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada es un cierto grado de hinchazón de los ovarios. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome de ovario poliquístico y se revierte sin tratamiento.

A diferencia de la hinchazón de los ovarios sin complicaciones, OHSS es una condición que puede manifestarse en diferentes grados crecientes de gravedad. Incluye una hinchazón de los ovarios pronunciada, un aumento de los esteroides sexuales en suero, y un aumento en la permeabilidad vascular, que puede resultar en una acumulación de fluidos en el peritoneo, pleural y raramente en las cavidades pericárdicas.

Manifestaciones leves de OHSS incluyen; dolor abdominal, malestar y distensión abdominal, e hinchazón de los ovarios. OHSS moderado, puede adicionalmente presentar náuseas, vómitos, evidencia de ascitis evaluado por ultrasonido y claramente la hinchazón de los ovarios.

OHSS grave, incluye, además, síntomas como una hinchazón grave de los ovarios, un aumento de peso, disnea u oliguria. La evaluación clínica puede revelar signos como hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio de los electrolitos, ascitis, derrame pleural, hidrotórax, o dificultad respiratoria aguda. Muy raramente, puede complicarse el OHSS grave, debido a una torsión de los ovarios o eventos tromboembólicos, como embolia pulmonar, accidente isquémico o infarto del miocardio.

Factores de riesgo independientes que pueden aumentar la posibilidad de desarrollar OHSS incluyen: temprana edad, cuerpo de masa delgada, síndrome de ovarios poliquístico, aumento de dosis de gonadotropinas exógenas, altos niveles de estradiol absoluto o niveles de estradiol en suero en rápido aumento y episodios previos de OHSS, un gran número de folículos ováricos en desarrollo y un gran número de ovocitos recuperados durante los ciclos de ART.

La adherencia a la dosis y régimen de administración recomendados de Pergoveris y FSH pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica. El seguimiento de los ciclos de estimulación por medio de ecografías, así como mediciones de estradiol son recomendados para identificar tempranamente factores de riesgo.

Hay evidencia que sugiere que la hCG desempeña un rol clave en la activación de OHSS y que el síndrome pueda ser más grave y más prolongado si se produce el embarazo. Por lo tanto, si se presentan síntomas de hiperestimulación ovárica, se recomienda que la hCG se suspenda y se le aconseja al paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos 4 días. Como OHSS puede progresar rápidamente (dentro de las 24 horas) o durante varios días, para convertirse en un cuadro clínico grave, los pacientes deben ser seguidos durante al menos dos semanas después de la administración de hCG.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



OHSS leve a moderado suele resolverse espontáneamente. Si se produce OHSS grave, se recomienda, si aún sigue en curso, que se interrumpa el tratamiento con gonadotropina, que el paciente sea hospitalizado y se inicie el tratamiento apropiado.

#### Embarazo Múltiple

Aumenta, la incidencia de embarazos múltiples, en pacientes sometidas a la inducción de la ovulación, en comparación con la concepción natural. La mayoría de los casos, las concepciones múltiples resultan en gemelos. Los embarazos múltiples, especialmente de alto orden, conllevan un riesgo aumentado de resultados adversos maternos y perinatales.

Para minimizar el riesgo de embarazo de mayor orden, se recomienda monitoreo cuidadoso de la respuesta ovárica. En pacientes bajo procedimientos de ART, el riesgo de embarazos múltiples se relaciona principalmente con el número de embriones reemplazados, su calidad y la edad del paciente.

#### Pérdida de Embarazo

La incidencia de la pérdida del embarazo por aborto o aborto espontáneo es mayor en pacientes sometidas a estimulación folicular para inducir la ovulación, que en comparación con la concepción natural.

#### Embarazo ectópico

Las mujeres con antecedentes de enfermedad tubéutica tienen riesgo de un embarazo ectópico, ya sea que el embarazo ocurra por concepción espontánea o con tratamientos de fertilidad. Se reportó que la prevalencia de un embarazo ectópico después de ART es mayor que en la población en general.

#### Neoplasmas del Sistema Reproductor

Ha habido casos de neoplasmas, tanto benignos como malignos, de los ovarios y otros del sistema reproductor, en mujeres que se han sometido a múltiples tratamientos farmacológicos para el tratamiento de la infertilidad. Todavía no se ha establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta el riesgo basal de estos tumores en mujeres infértiles.

#### Anomalías congénitas

La prevalencia de anomalías congénitas después de ART puede ser ligeramente superior a la concepción espontánea. Aunque no es claro si está relacionado a factores inherentes a la infertilidad de la pareja o los procedimientos de ART. En base a los datos generados durante los ensayos clínicos y datos posteriores a la comercialización, no hay evidencia de que el uso de gonadotropina aumente el riesgo de anomalías congénitas en los descendientes de los pacientes que reciban tratamientos de infertilidad.

#### Eventos tromboembólicos

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En las mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso o en mujeres con factores de riesgo de eventos tromboembólicos generalmente conocidos, como antecedentes familiares o personales, el tratamiento con gonadotropina puede aumentar aún más el riesgo de empeoramiento o aparición de este tipo de eventos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropina deben sopesar los riesgos.

Sin embargo, cabe señalar que el embarazo en sí, así como también el OHSS, conllevan un riesgo de eventos tromboembólicos.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se ha establecido la seguridad, eficacia y farmacocinética de Pergoveris en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Reacciones adversas:

Las siguientes definiciones aplican a la terminología más frecuente nombrada de acá en adelante:

Muy Frecuente ( $\geq 1/10$ )

Frecuente ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

No frecuente ( $\geq 1/1,000, < 1/100$ )

Raro ( $\geq 1/10,000, < 1/1,000$ )

Muy raro ( $< 1/10,000$ )

Frecuencia no conocida (no puede ser estimada a partir de los datos obtenidos)

Trastornos del Sistema Inmune

Muy raro: Reacciones de alergia leves a graves, incluyendo reacciones anafilácticas y shock

Trastornos del Sistema Nervioso

Muy frecuente: Dolor de Cabeza

Trastornos Vasculares

Muy raro: Tromboembólico, generalmente asociado a OHSS grave.

Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy raro: Exacerbación o empeoramiento de asma

#### Trastornos Gastrointestinales

Frecuentes: Dolor Abdominal, distensión abdominal, malestar abdominal, náuseas, vómitos, diarrea

#### Trastornos del Sistema Reproductor y de la Mama

Muy frecuentes: Quistes en los ovarios

Frecuentes: OHSS leve o moderada (incluyendo la sintomatología asociada), dolor en los senos, dolor pélvico

Poco frecuentes: OHSS grave (incluyendo la sintomatología asociada)

Raras: Complicación de OHSS grave

#### Trastornos Generales y Alteraciones en el lugar de Administración

Muy frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

#### Interacciones:

Pergoveris solución para inyección en Pen prellenado, no debe ser administrada como mezcla con otros medicamentos en la misma inyección.

Pergoveris solución para inyección en Pen prellenado puede ser administrada concomitantemente con folitropina alfa en inyecciones separadas.

Vía de administración: Subcutánea

#### Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Pergoveris debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experto en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Pergoveris debe administrarse por vía subcutánea. Se debe alternar diariamente el sitio de

Acta No. 13 de 2019 SEMNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inyección.

En mujeres con deficiencia de LH y FSH (hipogonadismo hipogonadotrófico), el objetivo de la terapia con Pergoveris es desarrollar un único folículo de Graaf maduro a partir del cual se libera el ovocito, tras la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG). Pergoveris debe ser administrado en ciclos de inyecciones diarias. El tratamiento puede comenzar en cualquier momento, debido a que estas pacientes son amenorreicas y tienen baja secreción de estrógeno endógeno.

El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual del paciente, evaluado por medio de una ecografía mediante el tamaño folicular y la respuesta estrogénica. El régimen de tratamiento comienza con la dosis recomendada de Pergoveris conteniendo 150 UI r-hFSH/75 UI r-hLH diarias.

La respuesta folicular puede ser insatisfactoria, si se administra menos de la dosis recomendada de Pergoveris, ya que la cantidad de lutropina alfa puede ser insuficiente.

Se ha demostrado en ensayos clínicos que el Luveris® (lutropina alfa) en combinación con Gonal-F® (folitropina alfa), aumentan la sensibilidad ovárica a las gonadotropinas.

Si se considera apropiado un aumento de la dosis de FSH, el ajuste de dosis debería ser preferiblemente a intervalos de 7-14 días y preferiblemente con incrementos de 37.5-75 UI, utilizando Gonal-F® (folitropina alfa). Puede ser aceptable prolongar la duración de la estimulación en un ciclo determinado de hasta 5 semanas.

Cuando se obtenga una respuesta óptima, se debe administrar una sola inyección de 250 mcg de coriogonadotropina alfa (r-hCG) o de 5,000 UI a 10,000 UI de hCG, estas deben ser administradas entre 24-48 horas después de la última inyección de Pergoveris. Se le recomienda al paciente que realice el coito en el día de, y al día siguiente de la administración de r-hCG. Alternativamente, se puede realizar inseminación intrauterina (IUI).

Se puede considerar el apoyo de la fase lútea, ya que la falta de sustancias después de la ovulación con actividad luteotrófica (LH/hCG), pueden dar lugar a un fallo prematuro del cuerpo lúteo.

Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse hCG.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2019003396 emitido mediante Acta No. 17 de 2018, numeral 3.2.6.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inseto CCDS versión/ 4.0 - GRA2016-580-LABEL 02 Mayo 2016
- IFU (Instrucciones de uso) Código MC-4247-2017

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 17 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.6.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:**

Cada mL contiene 45.5 mcg de Folitropina alfa (r-hFSH) y 13.75 mcg de Lutropina alfa (r-hLH)

**Forma farmacéutica:** Solución Inyectable

**Indicaciones:**

Pergoveris está indicado para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia severa de LH y FSH.

**Contraindicaciones:**

Pergoveris está contraindicado en pacientes con:

- **alergia a folitropina alfa y a lutropina alfa o a cualquiera de los excipientes de Pergoveris**
- **tumores del hipotálamo o la hipófisis**
- **ampliación de los ovarios o quistes en los ovarios de etiología desconocida**
- **hemorragias ginecológicas de etiología desconocida**
- **carcinoma de útero, ovario o mamario**

El uso de Pergoveris no está recomendado cuando no se pueda esperar una respuesta eficaz, como:

- **insuficiencia ovárica primaria**
- **malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo, tumores fibroides uterinos incompatibles con el embarazo**

**Precauciones y advertencias:**

El tratamiento con Gonadotropinas requiere un compromiso de tiempo por parte de los médicos y profesionales de la salud, así como la disponibilidad de instalaciones

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



adecuadas de control. El uso seguro y eficaz de Pergoveris en las mujeres, requiere el control regular de la respuesta ovárica, por medio de ultrasonido, por si solo o preferiblemente en combinación con la medición de los niveles de estradiol en suero. Entre pacientes, puede haber un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH/LH; una respuesta baja a FSH/LH en algunas pacientes y una respuesta más exagerada en otras. Se debe administrar, la dosis efectiva más baja relacionada al objetivo del tratamiento.

La autoadministración de Pergoveris debe realizarse únicamente por aquellos pacientes que estén bien motivados, debidamente capacitados y que tengan acceso a asesoramiento de expertos.

La primera inyección de Pergoveris debe realizarse bajo supervisión médica directa.

#### Porfiria

En pacientes con porfiria o antecedentes familiares de porfiria, Pergoveris puede aumentar el riesgo de ataque agudo. El tratamiento puede interrumpirse si hay un deterioro de la enfermedad o a la primera presentación de dicha condición.

#### Tratamiento en Mujeres

Antes de iniciar el tratamiento, debe evaluarse apropiadamente, la infertilidad de la pareja. Previo al tratamiento, las pacientes también deben ser evaluadas para descartar la presencia de hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hiperprolactinemia y el tratamiento específico debe ser administrado.

#### Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (OHSS)

Un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada es un cierto grado de hinchazón de los ovarios. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome de ovario poliquístico y se revierte sin tratamiento.

A diferencia de la hinchazón de los ovarios sin complicaciones, OHSS es una condición que puede manifestarse en diferentes grados crecientes de gravedad. Incluye una hinchazón de los ovarios pronunciada, un aumento de los esteroides sexuales en suero, y un aumento en la permeabilidad vascular, que puede resultar en una acumulación de fluidos en el peritoneo, pleural y raramente en las cavidades pericárdicas.

Manifestaciones leves de OHSS incluyen; dolor abdominal, malestar y distensión abdominal, e hinchazón de los ovarios. OHSS moderado, puede adicionalmente presentar náuseas, vómitos, evidencia de ascitis evaluado por ultrasonido y claramente la hinchazón de los ovarios.

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**OHSS grave, incluye, además, síntomas como una hinchazón grave de los ovarios, un aumento de peso, disnea u oliguria. La evaluación clínica puede revelar signos como hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio de los electrolitos, ascitis, derrame pleural, hidrotórax, o dificultad respiratoria aguda. Muy raramente, puede complicarse el OHSS grave, debido a una torsión de los ovarios o eventos tromboembólicos, como embolia pulmonar, accidente isquémico o infarto del miocardio.**

**Factores de riesgo independientes que pueden aumentar la posibilidad de desarrollar OHSS incluyen: temprana edad, cuerpo de masa delgada, síndrome de ovarios poliquístico, aumento de dosis de gonadotropinas exógenas, altos niveles de estradiol absoluto o niveles de estradiol en suero en rápido aumento y episodios previos de OHSS, un gran número de folículos ováricos en desarrollo y un gran número de ovocitos recuperados durante los ciclos de ART.**

**La adherencia a la dosis y régimen de administración recomendados de Pergoveris y FSH pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica. El seguimiento de los ciclos de estimulación por medio de ecografías, así como mediciones de estradiol son recomendados para identificar tempranamente factores de riesgo.**

**Hay evidencia que sugiere que la hCG desempeña un rol clave en la activación de OHSS y que el síndrome pueda ser más grave y más prolongado si se produce el embarazo. Por lo tanto, si se presentan síntomas de hiperestimulación ovárica, se recomienda que la hCG se suspenda y se le aconseja al paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos 4 días. Como OHSS puede progresar rápidamente (dentro de las 24 horas) o durante varios días, para convertirse en un cuadro clínico grave, los pacientes deben ser seguidos durante al menos dos semanas después de la administración de hCG.**

**OHSS leve a moderado suele resolverse espontáneamente. Si se produce OHSS grave, se recomienda, si aún sigue en curso, que se interrumpa el tratamiento con gonadotropina, que el paciente sea hospitalizado y se inicie el tratamiento apropiado.**

#### **Embarazo Múltiple**

**Aumenta, la incidencia de embarazos múltiples, en pacientes sometidas a la inducción de la ovulación, en comparación con la concepción natural. La mayoría de los casos, las concepciones múltiples resultan en gemelos. Los embarazos múltiples, especialmente de alto orden, conllevan un riesgo aumentado de resultados adversos maternos y perinatales.**

**Para minimizar el riesgo de embarazo de mayor orden, se recomienda monitoreo cuidadoso de la respuesta ovárica. En pacientes bajo procedimientos de ART, el riesgo de embarazos múltiples se relaciona principalmente con el número de embriones**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reemplazados, su calidad y la edad del paciente.

#### **Pérdida de Embarazo**

La incidencia de la pérdida del embarazo por aborto o aborto espontáneo es mayor en pacientes sometidas a estimulación folicular para inducir la ovulación, que en comparación con la concepción natural.

#### **Embarazo ectópico**

Las mujeres con antecedentes de enfermedad tubéutica tienen riesgo de un embarazo ectópico, ya sea que el embarazo ocurra por concepción espontánea o con tratamientos de fertilidad. Se reportó que la prevalencia de un embarazo ectópico después de ART es mayor que en la población en general.

#### **Neoplasmas del Sistema Reproductor**

Ha habido casos de neoplasmas, tanto benignos como malignos, de los ovarios y otros del sistema reproductor, en mujeres que se han sometido a múltiples tratamientos farmacológicos para el tratamiento de la infertilidad. Todavía no se ha establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta el riesgo basal de estos tumores en mujeres infértiles.

#### **Anomalías congénitas**

La prevalencia de anomalías congénitas después de ART puede ser ligeramente superior a la concepción espontánea. Aunque no es claro si está relacionado a factores inherentes a la infertilidad de la pareja o los procedimientos de ART. En base a los datos generados durante los ensayos clínicos y datos posteriores a la comercialización, no hay evidencia de que el uso de gonadotropina aumente el riesgo de anomalías congénitas en los descendientes de los pacientes que reciban tratamientos de infertilidad.

#### **Eventos tromboembólicos**

En las mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso o en mujeres con factores de riesgo de eventos tromboembólicos generalmente conocidos, como antecedentes familiares o personales, el tratamiento con gonadotropina puede aumentar aún más el riesgo de empeoramiento o aparición de este tipo de eventos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropina deben sopesar los riesgos.

Sin embargo, cabe señalar que el embarazo en sí, así como también el OHSS, conllevan un riesgo de eventos tromboembólicos.

#### **Pacientes con insuficiencia renal o hepática**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha establecido la seguridad, eficacia y farmacocinética de Pergoveris en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

**Reacciones adversas:**

Las siguientes definiciones aplican a la terminología más frecuente nombrada de acá en adelante:

**Muy Frecuente ( $\geq 1/10$ )**

**Frecuente ( $\geq 1/100, < 1/10$ )**

**No frecuente ( $\geq 1/1,000, < 1/100$ )**

**Raro ( $\geq 1/10,000, < 1/1,000$ )**

**Muy raro ( $< 1/10,000$ )**

**Frecuencia no conocida (no puede ser estimada a partir de los datos obtenidos)**

**Trastornos del Sistema Inmune**

**Muy raro: Reacciones de alergia leves a graves, incluyendo reacciones anafilácticas y shock**

**Trastornos del Sistema Nervioso**

**Muy frecuente: Dolor de Cabeza**

**Trastornos Vasculares**

**Muy raro: Tromboembólico, generalmente asociado a OHSS grave.**

**Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino**

**Muy raro: Exacerbación o empeoramiento de asma**

**Trastornos Gastrointestinales**

**Frecuentes: Dolor Abdominal, distensión abdominal, malestar abdominal, náuseas, vómitos, diarrea**

Acta No. 13 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### **Trastornos del Sistema Reproductor y de la Mama**

**Muy frecuentes:** Quistes en los ovarios

**Frecuentes:** OHSS leve o moderada (incluyendo la sintomatología asociada), dolor en los senos, dolor pélvico

**Poco frecuentes:** OHSS grave (incluyendo la sintomatología asociada)

**Raras:** Complicación de OHSS grave

### **Trastornos Generales y Alteraciones en el lugar de Administración**

**Muy frecuentes:** Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

#### **Interacciones:**

**Pergoveris solución para inyección en Pen prellenado, no debe ser administrada como mezcla con otros medicamentos en la misma inyección.**

**Pergoveris solución para inyección en Pen prellenado puede ser administrada concomitantemente con folitropina alfa en inyecciones separadas.**

**Vía de administración:** Subcutánea

#### **Dosificación y Grupo etario:**

**El tratamiento con Pergoveris debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experto en el tratamiento de problemas de fertilidad.**

**Pergoveris debe administrarse por vía subcutánea. Se debe alternar diariamente el sitio de inyección.**

**En mujeres con deficiencia de LH y FSH (hipogonadismo hipogonadotrófico), el objetivo de la terapia con Pergoveris es desarrollar un único folículo de Graaf maduro a partir del cual se libera el ovocito, tras la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG). Pergoveris debe ser administrado en ciclos de inyecciones diarias. El tratamiento puede comenzar en cualquier momento, debido a que estas pacientes son amenorreicas y tienen baja secreción de estrógeno endógeno.**

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual del paciente, evaluado por medio de una ecografía mediante el tamaño folicular y la respuesta estrogénica. El régimen de tratamiento comienza con la dosis recomendada de Pergoveris conteniendo 150 UI r-hFSH/75 UI r-hLH diarias.

La respuesta folicular puede ser insatisfactoria, si se administra menos de la dosis recomendada de Pergoveris, ya que la cantidad de lutropina alfa puede ser insuficiente.

Se ha demostrado en ensayos clínicos que el Luveris® (lutropina alfa) en combinación con Gonal-F® (folitropina alfa), aumentan la sensibilidad ovárica a las gonadotropinas. Si se considera apropiado un aumento de la dosis de FSH, el ajuste de dosis debería ser preferiblemente a intervalos de 7-14 días y preferiblemente con incrementos de 37.5-75 UI, utilizando Gonal-F® (folitropina alfa). Puede ser aceptable prolongar la duración de la estimulación en un ciclo determinado de hasta 5 semanas.

Cuando se obtenga una respuesta óptima, se debe administrar una sola inyección de 250 mcg de coriogonadotropina alfa (r-hCG) o de 5,000 UI a 10,000 UI de hCG, estas deben ser administradas entre 24-48 horas después de la última inyección de Pergoveris. Se le recomienda al paciente que realice el coito en el día de, y al día siguiente de la administración de r-hCG. Alternativamente, se puede realizar inseminación intrauterina (IUI).

Se puede considerar el apoyo de la fase lútea, ya que la falta de sustancias después de la ovulación con actividad luteotrófica (LH/hCG), pueden dar lugar a un fallo prematuro del cuerpo lúteo.

Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse hCG.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 9.1.8.0.N10

Folitropina alfa (r-hFSH) + Lutropina alfa (r-hLH). 45.5 mcg + 13.75 mcg/mL. Solución Inyectable

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el inserto CCDS versión/ 4.0 - GRA2016-580-LABEL 02 Mayo 2016 y la IFU (Instrucciones de uso) Código MC-4247-2017

Adicionalmente, después de evaluar la versión 5.2 del Plan de gestión del riesgo de Pergoveris®, se considera que cumple en general con los parámetros establecidos. Se solicita continuar con la monitorización de los riesgos identificados y potenciales en

Acta No. 13 de 2019 SEMNNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sus programas de Farmacovigilancia y notificar al Grupo de Farmacovigilancia de Invima cualquier cambio en la información de seguridad del producto post-comercialización.

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

Siendo las 16:00 del día 18 de septiembre de 2019, se da por terminada la sesión ordinaria y extraordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

\_\_\_\_\_  
**JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ**  
Miembro SEMNNIMB

\_\_\_\_\_  
**JORGE OLARTE CARO**  
Miembro SEMNNIMB

\_\_\_\_\_  
**MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO**  
Miembro SEMNNIMB

\_\_\_\_\_  
**MARIO FRANCISCO GUERRERO**  
Miembro SEMNNIMB

\_\_\_\_\_  
**FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL**  
Miembro SEMNNIMB

\_\_\_\_\_  
**JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ**  
Miembro SEMNNIMB

\_\_\_\_\_  
**KERVIS ASID RODRIGUEZ VILLANUEVA**  
Miembro SEMNNIMB

\_\_\_\_\_  
**KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA**  
Miembro SEMNNIMB

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud  
es de todos

Minsalud

---

**SINDY PAHOLA PULGARIN MADRIGAL**  
Miembro SEMNNIMB

---

**LINA MARIA CABANZO CASTRO**  
Miembro SEMNNIMB

---

**ANA MARIA PEDROZA PASTRANA**  
Miembro SEMNNIMB

---

**GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ**  
Secretaria SEMNNIMB

---

**JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO**  
Directora Técnica de Medicamentos y Productos Biológicos  
Presidente SEMNNIMB

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima  
**Oficina Principal:** Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá  
**Administrativo:** Cra 10 N° 64 - 60  
(1) 2948700  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)

