



La salud
es de todos

Minsalud

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 01 DE 2019

SESIÓN ORDINARIA

28, 29, 30 y 31 DE ENERO DE 2019

1. 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)

3.3. OTRAS FARMACOLÓGICAS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.3.1. Nueva asociación

3.3.2. Nueva forma farmacéutica

3.3.3. Nueva concentración

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. TEMAS A TRATAR

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Acta No. 01 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

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
Claudia Yaneth Niño Cordero
Angélica Ginneth Fula Arguello
Johanna Andrea García Cortes
Laura Angélica Pineda Velandia
Rosana Ramírez Pedreros
Mayra Alejandra Gómez Leal
Francisco Javier Sierra Esteban

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

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 19 de 2018 SEMNNIMB
Acta No. 18 de 2018 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1. MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1. MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.1.1 SYMTUZA TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20153556
Radicado : 20181224673

Acta No. 01 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

Fecha : 31/10/2018
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene:

- Darunavir 800 mg, equivalente a Darunavir Ethanolate 867.0 mg
- Cobicistat 150 mg equivalente a Cobicistat no adsorbido 150 mg y Dioxido de sílice coloidal como portador 138.5 mg
- Emtricitabina 200 mg
- Tenofovir alafenamida 10 mg equivalente a Tenofovir alafenamida fumarato 11.2 mg

Forma farmacéutica:

Tableta recubierta

Indicaciones:

Symtuza™ está indicado como un régimen completo para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), en adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores con un peso corporal de por lo menos 40 kg)

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a darunavir, cobicistat, emtricitabina, tenofovir alafenamida o a cualquiera de los excipientes.

Darunavir y cobicistat son inhibidores de la isoforma 3A del citocromo P450 (CYP3A). Symtuza™ no debe ser coadministrado con medicamentos que son altamente dependientes del CYP3A para la depuración y cuyas concentraciones plasmáticas incrementadas se asocian con eventos graves o potencialmente mortales (estrecho índice terapéutico). Estos medicamentos incluyen alfuzosina, astemizol, cisaprida, colchicina (en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática), dronedarona, elbasvir/grazoprevir, alcaloides ergotamínicos (por ejemplo, dihidroergotamina, ergotamina, ergonovina y metilergonovina), lomitapida, lovastatina, lurasidona, midazolam oral, pimozida, ranolazina, sildenafilo (cuando se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar), simvastatina, terfenadina y triazolam.

Acta No. 01 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
(t) 2948700
www.invima.gov.co





Darunavir y cobicistat son sustratos de la isoforma 3A del citocromo P450 (CYP3A). Se espera que la coadministración de Symtuza™ con inductores de CYP3A disminuya las concentraciones plasmáticas de darunavir y cobicistat, lo cual puede conducir a la pérdida de eficacia de darunavir y al desarrollo de resistencia. Los pacientes que toman Symtuza™ no debe usar productos que contengan carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina o hierba de San Juan.

Precauciones y advertencias:

Se debe advertir a los pacientes que la terapia antirretroviral actual no cura la infección por el VIH y que no se ha demostrado que prevenga la transmisión del VIH. Se deben tomar precauciones para prevenir la transmisión de conformidad con las guías nacionales.

Pacientes con VIH-1 que portan mutaciones

Symtuza™ no debe utilizarse en pacientes con experiencia con inhibidores de proteasa (IP) que están:

- Presentando falla virológica y porten alguna mutación asociada con resistencia a darunavir
- Virológicamente suprimidos y tengan mutaciones conocidas asociadas con resistencia a darunavir o sospecha de resistencia a darunavir, si el genotipo no está disponible (ver sección Efectos farmacodinámicos – Microbiología).

Pacientes coinfectados por el VIH y virus de las hepatitis B (VHB) y C (VHC)

Los pacientes con hepatitis crónica B o C tratados con terapia antirretroviral tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas severas y potencialmente fatales.

No se han establecido la seguridad y eficacia de Symtuza™ en pacientes coinfectados por el VIH-1 y VHB y/o VHC.

La discontinuación de la terapia con Symtuza™ en pacientes coinfectados por el VIH y VHB puede asociarse con exacerbaciones agudas severas de la hepatitis. Los pacientes coinfectados por el VIH y VHB que discontinúen Symtuza™ deben monitorearse estrechamente con seguimiento clínico y de laboratorio durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento.

Hepatotoxicidad

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



En pacientes que recibieron darunavir se ha reportado casos de hepatitis inducida por fármacos (por ejemplo, hepatitis aguda, hepatitis citolítica) en el 0.5% de los pacientes. Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen un mayor riesgo de sufrir anomalías de la función hepática incluyendo eventos adversos hepáticos severos.

Deben realizarse exámenes de laboratorio apropiados antes de iniciar la terapia con Symtuza™ y los pacientes deben ser monitoreados durante el tratamiento. Se debe considerar un mayor monitoreo de AST/ALT en los pacientes con hepatitis crónica subyacentes, cirrosis o en pacientes que presentan elevaciones de las transaminasas antes del tratamiento, especialmente durante los primeros meses de tratamiento con Symtuza™.

La evidencia de la aparición o el empeoramiento de disfunción hepática (incluyendo elevación clínicamente significativa de enzimas hepáticas y/o síntomas como fatiga, anorexia, náuseas, ictericia, orina oscura, dolor a la palpación del hígado, hepatomegalia) deben llevar a considerar rápidamente la interrupción o discontinuación de Symtuza™.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes recibiendo darunavir se pueden presentar reacciones cutáneas severas. Estas incluyen condiciones acompañadas de fiebre y/o elevaciones de las transaminasas (reportadas en el 0.4% de los pacientes). Raramente (<0.1%) se ha reportado síndrome de Stevens-Johnson y muy raramente (<0.01%) necrólisis epidérmica tóxica, reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS, por sus siglas en inglés, Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) y pustulosis exantemática aguda generalizada. Se deberá Descontinuar Symtuza™ inmediatamente si se desarrollan signos o síntomas de reacciones cutáneas severas. Estos pueden incluir, pero no limitarse, erupción o sarpullido severo acompañado de fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, hepatitis y/o eosinofilia.

Darunavir contiene un grupo sulfonamida. Symtuza™ debe utilizarse con precaución en pacientes con alergia conocida a la sulfonamida. En estudios clínicos con darunavir/ritonavir, la incidencia y la severidad de la erupción cutánea fueron similares en pacientes con o sin antecedente de alergia a la sulfonamida.

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



Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune

En pacientes infectados por el VIH con inmunodeficiencia severa en el momento de iniciar la terapia antirretroviral combinada (TARC), puede surgir una reacción inflamatoria a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales y causar condiciones clínicas graves, o el empeoramiento de los síntomas. Típicamente, tales reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la TARC. Ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o focales y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer el tratamiento cuando sea necesario.

También se ha reportado trastornos autoinmunes como enfermedad de Graves en el contexto de la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo hasta la aparición es más variable y puede ocurrir muchos meses después de iniciar el tratamiento (ver sección Reacciones adversas).

Peso y parámetros metabólicos, hiperglicemia, redistribución de grasa

Hiperglicemia/Diabetes mellitus

Se ha reportado diabetes mellitus incipiente, hiperglicemia o exacerbación de diabetes mellitus existente en pacientes que recibieron terapia antirretroviral, incluyendo inhibidores de la proteasa del VIH. En algunos de estos pacientes la hiperglicemia fue severa y en algunos casos también asociado con cetoacidosis. Muchos pacientes presentaron condiciones médicas que se prestaron a confusión, algunas de las cuales requirieron terapia con agentes que se han asociado con el desarrollo de diabetes mellitus o hiperglicemia.

Redistribución de la grasa

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes infectados por el VIH. Las consecuencias a largo plazo de estos eventos se desconocen en la actualidad. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. Se ha planteado como hipótesis una conexión entre la lipomatosis visceral y los inhibidores de la proteasa del VIH y entre la lipoatrofia y los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTIs). Un mayor riesgo de lipodistrofia se ha asociado con factores individuales como la edad avanzada y con

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



factores relacionados con el fármaco como mayor duración del tratamiento antirretroviral y trastornos metabólicos asociados. El examen clínico debe incluir la evaluación de los signos físicos de la redistribución de la grasa. Debe considerarse la medición de los lípidos séricos y la glucosa en la sangre. Los trastornos de los lípidos deben manejarse según sea clínicamente apropiado.

Efectos sobre la depuración de creatinina estimada

Se ha demostrado que cobicistat disminuye la depuración de creatinina estimada debido a la inhibición de la secreción tubular de la creatinina sin afectar la función glomerular renal real (ver sección Efectos farmacodinámicos – Efectos sobre la creatinina sérica y la información para prescribir de cobicistat). Este efecto debe considerarse cuando SYMTUZA™ se coadministra con un fármaco que tiene recomendaciones para ajustar la dosificación guiadas por la depuración de creatinina estimada.

Nefrotoxicidad

No se puede descartar un riesgo potencial de nefrotoxicidad (por ejemplo, síndrome de Fanconi, insuficiencia renal aguda) como consecuencia de la exposición crónica a bajos niveles de tenofovir debido a las dosis de tenofovir alafenamida. En los estudios clínicos fase 3 con Symtuza™ no se reportó casos de tubulopatía proximal renal, incluyendo el síndrome de Fanconi, en el grupo con Symtuza™ hasta la semana 48.

Acidosis láctica /hepatomegalia severa con esteatosis

Se ha reportado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, con el uso de análogos de los nucleósidos, incluyendo emtricitabina, un componente de Symtuza™, y tenofovir DF, otro profármaco de tenofovir. El tratamiento con Symtuza™ debe suspenderse en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieren acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis aun en ausencia de elevaciones marcadas de las transaminasas). No se reportó casos de acidosis láctica en los estudios clínicos fase 3.

Interacciones con medicamentos

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



Symtuza™ puede causar y/o está sujeto a interacciones farmacológicas que pueden ser poner en riesgo la vida o resultar en falta de eficacia; ver sección Contraindicaciones e Interacciones.

Symtuza™ no debe administrarse concomitantemente con medicamentos que requieren potenciación farmacocinética con ritonavir o cobicistat. Symtuza™ tampoco se debe administrar concomitantemente con medicamentos que contengan tenofovir disoproxil (como fumarato), lamivudina o adefovir dipivoxil utilizados para el tratamiento de la infección por el VHB.

Reacciones adversas:

A lo largo de esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados razonablemente asociados con el uso de darunavir/cobicistat/ emtricitabina/tenofovir alafenamida basadas en la evaluación completa de la información disponible. No es posible establecer de forma confiable una relación de causalidad con darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se realizan bajo diversas condiciones, las tasas de la reacción adversa observada en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

El perfil de seguridad general de Symtuza™ se basa en los datos de dos estudios aleatorizados, comparativos, de fase 3, TMC114FD2HTX3001 (AMBER) y TMC114IFD3013 (EMERALD), y en todos los datos disponibles de los estudios clínicos y post-comercialización de sus componentes. Como Symtuza™ contiene darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida, puede esperarse las reacciones adversas asociadas con cada uno de los componentes individuales.

Reacciones adversas en adultos que nunca se hayan sometido a tratamiento

El perfil de seguridad de Symtuza™ en adultos infectados por el VIH que nunca se hayan sometido a tratamiento se basa en los datos de la semana 48 de un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con activo, TMC114FD2HTX3001 (AMBER), en el cual un total de 362 sujetos recibieron Symtuza™ una vez al día y 363 sujetos recibieron una combinación de la combinación a dosis fija de darunavir y cobicistat y la combinación a dosis fija de emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato (F/TDF).

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



La mediana de la exposición en los pacientes tratados con Symtuza™ fue de 48.1 semanas. La mayoría de las reacciones adversas reportadas durante el tratamiento con SYMTUZA™ fueron moderadas. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 2\%$) (grado 2-3) a SYMTUZA™ fueron erupción cutánea y diarrea, no se reportaron reacciones adversas grado 4. El 1.9% de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido a las reacciones adversas.

Tabla 2: Reacciones adversas (= grado 2 de severidad) reportadas en adultos infectados por el VIH-1 que nunca se habían sometido a tratamiento tratados con SYMTUZA™ en AMBER (Análisis de la semana 48)

Reacciones Adversas por grupos y sistemas ^a	Clasificación por SYMTUZA™ (N=362)	D/C + F/TDF (N=363)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	3.9%	5.0%
Dispepsia	1.1%	0.8%
Náuseas	0.8%	3.6%
Vómito	0.8%	1.7%
Dolor abdominal	0.6%	0.8%
Flatulencia	0.3%	0
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		
Erupción cutánea	4.4%	4.4%
Prurito	0.6%	0.6%
Angioedema	0.3%	0
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	1.9%	3.0%
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración		
Fatiga	1.4%	1.7%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Mialgia	0.6%	0.6%

Las anomalías de laboratorio grado 2-4 reportadas en AMBER y consideradas reacciones adversas se muestran en la tabla 3.



Tabla 3: Anormalidades de laboratorio grado 2-4, observadas en pacientes tratados con SYMTUZA™, consideradas reacciones adversas en AMBER

Parámetro de laboratorio Grado	Límite	SYMTUZA™ N=362 %*	D/C + F/TDF N=363 %*
Amilasa			
Grado 2	1.5 < 3.0 x LSN	1.9%	4.7%
Grado 4	=5.0 x LSN	0.3%	0
Lipasa			
Grado 2	>1.5 a <3.0 x LSN	0.3%	1.1%
Creatinina			
Grado 2	>1.3 a 1.8 x LSN o Incremento de >0.3 mg/dL por encima del valor basal	4.1%	13.7%
Grado 4	=3.5 x LSN o Incremento de =2.0 veces por encima del valor basal	0.3	0
Triglicéridos en ayunas			
Grado 2	>3.42 a 5.7 mmol/L	6.6%	3.6%
Grado 3	>5.7 a =11.4 mmol/L	0.8%	0.8%
Grado 4	>11.4 mmol/L	0.3%	0.3%
Colesterol total en ayunas			
Grado 2	6.19 a <7.7 mmol/L	17.1%	1.1%
Grado 3	=7.7 mmol/L	1.7%	0.6%
Colesterol LDL en ayunas			
Grado 2	4.12 a <4.90 mol/L	8.6%	3.6%
Grado 3	=4.90 mol/L	4.7%	1.1%
Hiperglicemia			
Grado 2	6.95 <13.89 mmol/L	6.4%	5.5%
Grado 3	13.89 <27.75 mmol/L	0.3%	0
Alanina aminotransferasa			
Grado 2	>2.5 a <5.0 x LSN	0.3%	1.7%
Grado 3	=5.0 <10.0 x LSN	1.1%	0.6%
Grado 4	=10.0 x LSN	0.3%	0.3%
Aspartato aminotransferasa			
Grado 2	>2.5 a <5.0 x LSN	0.8%	1.1%
Grado 3	>5.0 <10.0 x LSN	1.1%	1.1%

Nota: no se reportaron anormalidades de grado 2-4 en la fosfatasa alcalina

N = número total de sujetos con datos

* El número de sujetos con datos puede variar de acuerdo con el parámetro de laboratorio, pero el porcentaje refleja el verdadero porcentaje de las anormalidades observadas.

Reacciones adversas en adultos virológicamente suprimidos

El perfil de seguridad de Symtuza™ en adultos con supresión virológica infectados por el VIH-1 se basa en los datos de la semana 48 de 1141 sujetos de un estudio abierto, aleatorizado, controlado con activo, TMC114/DF3013 (EMERALD), en el cual 763 sujetos con un régimen antirretroviral estable que consistía en un inhibidor de la proteasa potenciado [darunavir una vez al día o atazanavir (ambos potenciados con ritonavir o cobicistat) o lopinavir con ritonavir] en combinación con emtricitabina y



tenofovir disoproxil fumarato se cambiaron a Symtuza™, y 378 sujetos continuaron con su régimen de tratamiento con un inhibidor de la proteasa potenciado con emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato. En general, el perfil de seguridad de Symtuza™ en los sujetos de este estudio fue similar al de los sujetos que nunca habían sido sometidos a tratamiento. La proporción de sujetos que descontinuaron el tratamiento con SYMTUZA™ debido a las reacciones adversas, independientemente de la severidad, fue 0.5%.

Tabla 4: Reacciones adversas (≥ 2 grado de severidad) en sujetos infectados por el VIH-1 tratados con SYMTUZA™ Virologicamente Suprimidos cambiando de un régimen de PI potenciado+F/TDF a SYMTUZA™ (EMERALD)

Tabla 5: Anormalidades de laboratorio de grado 2-4, consideradas reacciones adversas en EMERALD

Se han observado las siguientes reacciones adversas adicionales en los estudios con darunavir:

Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración: astenia

Trastornos hepato biliares: hepatitis aguda

Trastornos del sistema inmunológico: síndrome inflamatorio de reconstitución inmune

Trastornos del metabolismo y la nutrición: anorexia

Trastornos del sistema reproductivo y las mamas: ginecomastia

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: síndrome de Stevens-Johnson

Datos posteriores a la comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y descritas anteriormente, las siguientes reacciones adversas se han reportado para los componentes de SYMTUZA™ durante la experiencia posterior a la comercialización (Tabla 5). Debido a que estas reacciones fueron reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. En la tabla,

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



las frecuencias se describen de acuerdo a la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10000$, incluyendo los reportes aislados).

Tabla 6: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización

Categoría de frecuencia estimada a partir de tasas de reportes espontáneos*

Muy raras

Muy raras

Muy raras

* Las tasas de reportes espontánea posterior a la comercialización se basaron en la exposición estimada de personas-años a DRV/rtv y al tratamiento con DRV/COBI

Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

Erupción cutánea

La erupción cutánea es una reacción adversa común en pacientes tratados con darunavir. La erupción cutánea fue generalmente de leve a moderada, a menudo ocurrió dentro en las primeras cuatro semanas del tratamiento y se resolvió al continuar la administración. La tasa de discontinuación debida a la erupción cutánea en pacientes con darunavir es $\leq 2.2\%$. En el estudio de fase 3 en el que se investigó SYMTUZA™ como un régimen de tableta única en pacientes sin tratamiento previo, el 13% de los pacientes que recibieron SYMTUZA™ (N=362) experimentaron erupción cutánea (la mayoría de las cuales fue de grado 1), de las cuales el 1.7% de los pacientes discontinuó el tratamiento debido a la erupción cutánea.

Disminución de la depuración de creatinina estimada

Cobicistat incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de la secreción tubular de creatinina sin afectar la función glomerular renal según lo evaluado, por ejemplo, utilizando Cistatina C (Cist C) como marcador de filtración.

En el estudio de fase 3 con SYMTUZA™ en pacientes sin tratamiento previo ocurrieron incrementos de la creatinina sérica y disminución del eGFR_{CG} en la primera evaluación del tratamiento (semana 2) y se mantuvieron estables durante 48 semanas. En la semana 48, los cambios desde el valor basal fueron menores con darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida (D/C/F/TAF) que con darunavir+cobicistat+emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (D+C+F/TDF). La



mediana del cambio del $eGFR_{CG}$ fue -5.5 mL/min con D/C/F/TAF y -12 mL/min con D/C+F/TDF ($p < 0.001$). Utilizando Cist C como marcador de filtración, la mediana de los cambios en la tasa de filtración glomerular estimada calculada utilizando la fórmula CKD-EPI ($eGFR_{CKD-EPI}$ Cist C) fueron respectivamente 4.0 mL/min/ 1.73 m² y 1.6 mL/min/ 1.73 m² ($p = 0.001$).

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

No se ha investigado la seguridad de SYMTUZA™ en pacientes pediátricos. Sin embargo, la seguridad de los componentes de SYMTUZA™ fue evaluada a través de los estudios clínicos TMC114-C230 (N=12) para darunavir con ritonavir y GS-US-292-0106 (N=50) para una combinación de dosis fija que contenía elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida. Los datos de estos estudios demostraron que el perfil de seguridad global en pacientes adolescentes de 12 años a <18 años y con un peso mínimo de 40 kg fue similar al observado en la población adulta.

Pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B y/o el virus de la hepatitis C

Existe información limitada sobre el uso de los componentes de SYMTUZA™ en pacientes coinfectados con el virus de las hepatitis B y/o C. De 1968 pacientes con tratamiento previo que recibieron darunavir coadministrado con ritonavir dos veces al día, 236 pacientes estaban coinfectadas con hepatitis B o C. En pacientes coinfectados, la incidencia de eventos adversos y anormalidades de la química clínica no fue mayor que en los pacientes que no estaban coinfectados, excepto por un incremento de las enzimas hepáticas. La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como una tableta de combinación de dosis fijas se evaluó en aproximadamente 70 pacientes coinfectados por el VIH/VHB que recibieron tratamiento contra el VIH en un estudio clínico abierto (GS-US-292-1249). En base a esta experiencia limitada, el perfil de seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida en pacientes con coinfección por el VIH/VHB parece ser similar al de los pacientes con mono infección por el VIH-1.

Interacciones:

Acta No. 01 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 de interacción farmacológica utilizando Symtuza™. Las interacciones que pueden ocurrir con Symtuza™ están determinadas por interacciones que han sido identificadas con alguno de sus componentes.

Darunavir y cobicistat

Darunavir es un inhibidor del CYP3A, un inhibidor débil del CYP2D6 y un inhibidor de la P-glicoproteína (P-gp, por sus siglas en inglés).

Cobicistat es un inhibidor del CYP3A y CYP2D6. Cobicistat inhibe los transportadores de la P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 y OATP1B3. No se espera que cobicistat inhiba a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 o CYP2C19. No se espera que cobicistat induzca a CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9 y CYP2C19, uridina difosfato glucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1) o a la proteína 1 de resistencia a múltiples fármacos (MDR1).

La coadministración de Symtuza™ con medicamentos metabolizados principalmente por CYP3A y/o CYP2D6 puede conllevar a un incremento de las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos, lo cual puede incrementar o prolongar su efecto terapéutico y puede asociarse con eventos adversos serios y/o eventos que amenacen la vida (ver sección Contraindicaciones).

Darunavir y cobicistat son metabolizados por CYP3A. Se espera que los fármacos que inducen la actividad del CYP3A reduzcan las concentraciones plasmáticas de darunavir y cobicistat, lo cual puede conducir a la pérdida de eficacia del darunavir y al desarrollo de resistencia. La coadministración de Symtuza™ y otros medicamentos que inhiben a CYP3A puede incrementar las concentraciones plasmáticas de darunavir y cobicistat.

Emtricitabina

Emtricitabina (FTC) no es un inhibidor de las enzimas CYP450 humanas. Los estudios in vitro y clínicos de interacción farmacológica han demostrado que el potencial de las interacciones mediadas por CYP que involucran a FTC con otros medicamentos es bajo.

FTC se excreta principalmente por los riñones mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. No se han observado interacciones

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



farmacológicas debido a competencia por la excreción renal; sin embargo, la coadministración de FTC con fármacos que son eliminados por secreción tubular activa puede incrementar las concentraciones de FTC y/o el fármaco coadministrado. Los fármacos que disminuyen la función renal pueden incrementar las concentraciones de FTC.

Tenofovir alafenamida

Tenofovir alafenamida (TAF) no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 in vitro. No es inhibidor o inductor de CYP3A in vivo.

TAF es un sustrato del transportador de eflujo de la P-gp. Se espera que los fármacos que inducen la actividad de la P-gp disminuyan la absorción de TAF, conllevando a una disminución de las concentraciones plasmáticas de TAF, lo cual puede conducir a la pérdida del efecto terapéutico de Symtuza™ y al desarrollo de resistencia. La coadministración de Symtuza™ con fármacos que inhiben la P-gp puede incrementar la absorción y la concentración plasmática de TAF.

Las interacciones esperadas entre Symtuza™ con potenciales fármacos concomitantes se describen en la tabla 1 a continuación y se basan en estudios realizados con los componentes de Symtuza™, como agentes individuales o en combinación, o son interacciones previstas. Cabe señalar que el perfil de interacción del darunavir depende de si se utilizaron ritonavir o cobicistat como potenciador farmacocinético; refiérase a la información para prescribir de darunavir para más información.

Symtuza™ es un régimen de tratamiento antirretroviral completo. Por tanto, no se proporciona información sobre las interacciones farmacológicas con otros productos antirretrovirales.

Tabla 1: Interacciones farmacológicas: Las alteraciones de la dosis o el régimen pueden recomendarse basado en los estudios de interacciones farmacológica o interacción prevista

Vía de administración:
Oral

Dosificación y Grupo etario:

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



Symtuza™ es un producto combinado en dosis fijas que contiene 800 mg de darunavir, 150 mg de cobicistat, 200 mg de emtricitabina y 10 mg de tenofovir alafenamida. Después que se ha iniciado la terapia con Symtuza™, los pacientes no deben alterar la dosis o discontinuar la terapia sin la instrucción del médico. Están disponibles formas farmacéuticas separadas de los componentes de Symtuza™, ya sea solas o en productos combinados. Por tanto, si los pacientes no pueden ingerir la tableta de Symtuza™, requieren una modificación de la dosis de cualquiera de los componentes de Symtuza™, o discontinuar el tratamiento con Symtuza™, como alternativa se pueden usar las formas farmacéuticas de los componentes individuales. Consultar la información para prescribir respectiva para el uso adecuado de estos productos.

Dosis – Adultos

El régimen de dosis recomendado es una tableta tomada una vez al día con alimentos.

Dosis omitida

Si se omite una dosis de Symtuza™ dentro de las 12 horas del tiempo en que es tomado usualmente, deberá indicarse a los pacientes que tomen la dosis prescrita de Symtuza™ con alimentos lo más pronto posible. Si el paciente se percata que se omitió una dosis más de 12 horas después del tiempo en el que la toma usualmente, no debe tomarla y debe reanudar el esquema de dosificación habitual.

Poblaciones especiales

Pediatría (17 años de edad y menores)

En pacientes adolescentes de 12 años de edad y mayores con un peso mínimo de 40 kg, la dosis recomendada es una tableta tomada una vez al día con los alimentos. No se ha establecido la dosis de Symtuza™ en pacientes pediátricos de 3-11 años de edad o con un peso menor de 40 kg. No debe usarse Symtuza™ en pacientes pediátricos menores de 3 años de edad debido a la toxicidad observada en ratas jóvenes que recibieron darunavir (de 20 mg/kg a 1000 mg/kg) hasta el día 23 al día 26 de edad.

Adultos Mayores (65 años de edad y mayores)

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



Está disponible información limitada sobre el uso del Symtuza™ en pacientes de 65 años de edad y mayores (ver sección Propiedades farmacocinéticas – Adultos Mayores). Por tanto, Symtuza™ debe utilizarse con precaución en pacientes Adultos Mayores.

Grupo etareo: Adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores con un peso corporal de por lo menos 40 kg)

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 allegado mediante radicado No. 20181224673
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181224673

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición:

Cada tableta recubierta contiene:

- **Darunavir 800 mg, equivalente a Darunavir Ethanolate 867.0 mg**
- **Cobicistat 150 mg equivalente a Cobicistat no adsorbido 150 mg y Dioxido de sílice coloidal como portador 138.5 mg**
- **Emtricitabina 200 mg**
- **Tenofovir alafenamida 10 mg equivalente a Tenofovir alafenamida fumarato 11.2 mg**

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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



Indicaciones:

Symtuza™ está indicado como un régimen completo para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), en adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores con un peso corporal de por lo menos 40 kg)

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a darunavir, cobicistat, emtricitabina, tenofovir alafenamida o a cualquiera de los excipientes.

Darunavir y cobicistat son inhibidores de la isoforma 3A del citocromo P450 (CYP3A). Symtuza™ no debe ser coadministrado con medicamentos que son altamente dependientes del CYP3A para la depuración y cuyas concentraciones plasmáticas incrementadas se asocian con eventos graves o potencialmente mortales (estrecho índice terapéutico). Estos medicamentos incluyen alfuzosina, astemizol, cisaprida, colchicina (en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática), dronedarona, elbasvir/grazoprevir, alcaloides ergotamínicos (por ejemplo, dihidroergotamina, ergotamina, ergonovina y metilergonovina), lomitapida, lovastatina, lurasidona, midazolam oral, pimozida, ranolazina, sildenafilo (cuando se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar), simvastatina, terfenadina y triazolam.

Darunavir y cobicistat son sustratos de la isoforma 3A del citocromo P450 (CYP3A). Se espera que la coadministración de Symtuza™ con inductores de CYP3A disminuya las concentraciones plasmáticas de darunavir y cobicistat, lo cual puede conducir a la pérdida de eficacia de darunavir y al desarrollo de resistencia. Los pacientes que toman Symtuza™ no debe usar productos que contengan carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina o hierba de San Juan.

Pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Precauciones y advertencias:

Se debe advertir a los pacientes que la terapia antirretroviral actual no cura la infección por el VIH y que no se ha demostrado que prevenga la transmisión del VIH. Se deben tomar precauciones para prevenir la transmisión de conformidad con las guías nacionales.

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



Pacientes con VIH-1 que portan mutaciones

Symtuza™ no debe utilizarse en pacientes con experiencia con inhibidores de proteasa (IP) que están:

- **Presentando falla virológica y porten alguna mutación asociada con resistencia a darunavir**
- **Virologicamente suprimidos y tengan mutaciones conocidas asociadas con resistencia a darunavir o sospecha de resistencia a darunavir, si el genotipo no está disponible.**

Pacientes coinfectados por el VIH y virus de las hepatitis B (VHB) y C (VHC)

Los pacientes con hepatitis crónica B o C tratados con terapia antirretroviral tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas severas y potencialmente fatales.

No se han establecido la seguridad y eficacia de Symtuza™ en pacientes coinfectados por el VIH-1 y VHB y/o VHC.

La discontinuación de la terapia con Symtuza™ en pacientes coinfectados por el VIH y VHB puede asociarse con exacerbaciones agudas severas de la hepatitis. Los pacientes coinfectados por el VIH y VHB que discontinúen Symtuza™ deben monitorearse estrechamente con seguimiento clínico y de laboratorio durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento.

Hepatotoxicidad

En pacientes que recibieron darunavir se ha reportado casos de hepatitis inducida por fármacos (por ejemplo, hepatitis aguda, hepatitis citolítica) en el 0.5% de los pacientes. Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen un mayor riesgo de sufrir anomalías de la función hepática incluyendo eventos adversos hepáticos severos.

Deben realizarse exámenes de laboratorio apropiados antes de iniciar la terapia con Symtuza™ y los pacientes deben ser monitoreados durante el tratamiento. Se debe considerar un mayor monitoreo de AST/ALT en los pacientes con

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



hepatitis crónica subyacentes, cirrosis o en pacientes que presentan elevaciones de las transaminasas antes del tratamiento, especialmente durante los primeros meses de tratamiento con Symtuza™.

La evidencia de la aparición o el empeoramiento de disfunción hepática (incluyendo elevación clínicamente significativa de enzimas hepáticas y/o síntomas como fatiga, anorexia, náuseas, ictericia, orina oscura, dolor a la palpación del hígado, hepatomegalia) deben llevar a considerar rápidamente la interrupción o discontinuación de Symtuza™.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes recibiendo darunavir se pueden presentar reacciones cutáneas severas. Estas incluyen condiciones acompañadas de fiebre y/o elevaciones de las transaminasas (reportadas en el 0.4% de los pacientes). Raramente (<0.1%) se ha reportado síndrome de Stevens-Johnson y muy raramente (<0.01%) necrólisis epidérmica tóxica, reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS, por sus siglas en inglés, Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) y pustulosis exantemática aguda generalizada. Se deberá Descontinuar Symtuza™ inmediatamente si se desarrollan signos o síntomas de reacciones cutáneas severas. Estos pueden incluir, pero no limitarse, erupción o sarpullido severo acompañado de fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, hepatitis y/o eosinofilia.

Darunavir contiene un grupo sulfonamida. Symtuza™ debe utilizarse con precaución en pacientes con alergia conocida a la sulfonamida. En estudios clínicos con darunavir/ritonavir, la incidencia y la severidad de la erupción cutánea fueron similares en pacientes con o sin antecedente de alergia a la sulfonamida.

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune

En pacientes infectados por el VIH con inmunodeficiencia severa en el momento de iniciar la terapia antirretroviral combinada (TARC), puede surgir una reacción inflamatoria a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales y causar condiciones clínicas graves, o el empeoramiento de los síntomas. Típicamente, tales reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después

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



del inicio de la TARC. Ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o focales y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer el tratamiento cuando sea necesario.

También se ha reportado trastornos autoinmunes como enfermedad de Graves en el contexto de la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo hasta la aparición es más variable y puede ocurrir muchos meses después de iniciar el tratamiento.

Peso y parámetros metabólicos, hiperglicemia, redistribución de grasa

Hiperglicemia/Diabetes mellitus

Se ha reportado diabetes mellitus incipiente, hiperglicemia o exacerbación de diabetes mellitus existente en pacientes que recibieron terapia antirretroviral, incluyendo inhibidores de la proteasa del VIH. En algunos de estos pacientes la hiperglicemia fue severa y en algunos casos también asociado con cetoacidosis. Muchos pacientes presentaron condiciones médicas que se prestaron a confusión, algunas de las cuales requirieron terapia con agentes que se han asociado con el desarrollo de diabetes mellitus o hiperglicemia.

Redistribución de la grasa

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes infectados por el VIH. Las consecuencias a largo plazo de estos eventos se desconocen en la actualidad. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. Se ha planteado como hipótesis una conexión entre la lipomatosis visceral y los inhibidores de la proteasa del VIH y entre la lipoatrofia y los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTIs). Un mayor riesgo de lipodistrofia se ha asociado con factores individuales como la edad avanzada y con factores relacionados con el fármaco como mayor duración del tratamiento antirretroviral y trastornos metabólicos asociados. El examen clínico debe incluir la evaluación de los signos físicos de la redistribución de la grasa. Debe considerarse la medición de los lípidos séricos y la glucosa en la sangre. Los trastornos de los lípidos deben manejarse según sea clínicamente apropiado.

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



Efectos sobre la depuración de creatinina estimada

Se ha demostrado que **cobicistat disminuye la depuración de creatinina estimada** debido a la inhibición de la secreción tubular de la creatinina sin afectar la función glomerular renal real. Este efecto debe considerarse cuando **SYMTUZA™** se coadministra con un fármaco que tiene recomendaciones para ajustar la dosificación guiadas por la depuración de creatinina estimada.

Nefrotoxicidad

No se puede descartar un riesgo potencial de nefrotoxicidad (por ejemplo, síndrome de Fanconi, insuficiencia renal aguda) como consecuencia de la exposición crónica a bajos niveles de tenofovir debido a las dosis de tenofovir alafenamida. En los estudios clínicos fase 3 con Symtuza™ no se reportó casos de tubulopatía proximal renal, incluyendo el síndrome de Fanconi, en el grupo con Symtuza™ hasta la semana 48.

Acidosis láctica /hepatomegalia severa con esteatosis

Se ha reportado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, con el uso de análogos de los nucleósidos, incluyendo emtricitabina, un componente de Symtuza™, y tenofovir DF, otro profármaco de tenofovir. El tratamiento con Symtuza™ debe suspenderse en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieren acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis aun en ausencia de elevaciones marcadas de las transaminasas). No se reportó casos de acidosis láctica en los estudios clínicos fase 3.

Interacciones con medicamentos

Symtuza™ puede causar y/o está sujeto a interacciones farmacológicas que pueden ser poner en riesgo la vida o resultar en falta de eficacia; ver sección Contraindicaciones e Interacciones.

Symtuza™ no debe administrarse concomitantemente con medicamentos que requieren potenciación farmacocinética con ritonavir o cobicistat. Symtuza™ tampoco se debe administrar concomitantemente con medicamentos que

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



contengan tenofovir disoproxil (como fumarato), lamivudina o adefovir dipivoxil utilizados para el tratamiento de la infección por el VHB.

Reacciones adversas:

A lo largo de esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados razonablemente asociados con el uso de darunavir/cobicistat/ emtricitabina/tenofovir alafenamida basadas en la evaluación completa de la información disponible. No es posible establecer de forma confiable una relación de causalidad con darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se realizan bajo diversas condiciones, las tasas de la reacción adversa observada en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

El perfil de seguridad general de Symtuza™ se basa en los datos de dos estudios aleatorizados, comparativos, de fase 3, TMC114FD2HTX3001 (AMBER) y TMC114 IFD3013 (EMERALD), y en todos los datos disponibles de los estudios clínicos y post-comercialización de sus componentes. Como Symtuza™ contiene darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida, puede esperarse las reacciones adversas asociadas con cada uno de los componentes individuales.

Reacciones adversas en adultos que nunca se hayan sometido a tratamiento

El perfil de seguridad de Symtuza™ en adultos infectados por el VIH que nunca se hayan sometido a tratamiento se basa en los datos de la semana 48 de un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con activo, TMC114FD2HTX3001 (AMBER), en el cual un total de 362 sujetos recibieron Symtuza™ una vez al día y 363 sujetos recibieron una combinación de la combinación a dosis fija de darunavir y cobicistat y la combinación a dosis fija de emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato (F/TDF).

La mediana de la exposición en los pacientes tratados con Symtuza™ fue de 48.1 semanas. La mayoría de las reacciones adversas reportadas durante el tratamiento con SYMTUZA™ fueron moderadas. Las reacciones adversas más

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



frecuentes ($\geq 2\%$) (grado 2-3) a SYMTUZA™ fueron erupción cutánea y diarrea, no se reportaron reacciones adversas grado 4. El 1.9% de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido a las reacciones adversas.

Tabla 2: Reacciones adversas (= grado 2 de severidad) reportadas en adultos infectados por el VIH-1 que nunca se habían sometido a tratamiento tratados con SYMTUZA™ en AMBER (Análisis de la semana 48)

Reacciones Adversas por grupos y sistemas ^a	Clasificación por SYMTUZA™ (N=362)	D/C + F/T/DF (N=363)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	3.9%	5.0%
Dispepsia	1.1%	0.8%
Náuseas	0.8%	3.6%
Vómito	0.8%	1.7%
Dolor abdominal	0.6%	0.8%
Flatulencia	0.3%	0
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		
Erupción cutánea	4.4%	4.4%
Prurito	0.6%	0.6%
Angioedema	0.3%	0
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	1.9%	3.0%
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración		
Fatiga	1.4%	1.7%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Mialgia	0.6%	0.6%

Las anomalías de laboratorio grado 2-4 reportadas en AMBER y consideradas reacciones adversas se muestran en la tabla 3.

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



Tabla 3: Anormalidades de laboratorio grado 2-4, observadas en pacientes tratados con SYMTUZA™, consideradas reacciones adversas en AMBER

Parámetro de laboratorio Grado	Límite	SYMTUZA™ N=362 %*	D/C + F/TDF N=363 %*
Amilasa			
Grado 2	1.5 < 3.0 x LSN	1.9%	4.7%
Grado 4	=5.0 x LSN	0.3%	0
Lipasa			
Grado 2	>1.5 a <3.0 x LSN	0.3%	1.1%
Creatinina			
Grado 2	>1.3 a 1.8 x LSN o Incremento de >0.3 mg/dL por encima del valor basal	4.1%	13.7%
Grado 4	=3.5 x LSN o Incremento de =2.0 veces por encima del valor basal	0.3	0
Triglicéridos en ayunas			
Grado 2	>3.42 a 5.7 mmol/L	6.6%	3.6%
Grado 3	>5.7 a =11.4 mmol/L	0.8%	0.8%
Grado 4	>11.4 mmol/L	0.3%	0.3%
Colesterol total en ayunas			
Grado 2	6.19 a <7.7 mmol/L	17.1%	1.1%
Grado 3	=7.7 mmol/L	1.7%	0.6%
Colesterol LDL en ayunas			
Grado 2	4.12 a <4.90 mol/L	8.6%	3.6%
Grado 3	=4.90 mol/L	4.7%	1.1%
Hiperglicemia			
Grado 2	6.95 <13.89 mmol/L	6.4%	5.5%
Grado 3	13.89 <27.75 mmol/L	0.3%	0
Alanina aminotransferasa			
Grado 2	>2.5 a <5.0 x LSN	0.3%	1.7%
Grado 3	=5.0 <10.0 x LSN	1.1%	0.6%
Grado 4	=10.0 x LSN	0.3%	0.3%
Aspartato aminotransferasa			
Grado 2	>2.5 a <5.0 x LSN	0.8%	1.1%
Grado 3	>5.0 <10.0 x LSN	1.1%	1.1%

Nota: no se reportaron anormalidades de grado 2-4 en la fosfatasa alcalina

N = número total de sujetos con datos

* El número de sujetos con datos puede variar de acuerdo con el parámetro de laboratorio, pero el porcentaje refleja el verdadero porcentaje de las anormalidades observadas.

Reacciones adversas en adultos virológicamente suprimidos

El perfil de seguridad de Symtuza™ en adultos con supresión virológica infectados por el VIH-1 se basa en los datos de la semana 48 de 1141 sujetos de un estudio abierto, aleatorizado, controlado con activo, TMC114IFD3013 (EMERALD), en el cual 763 sujetos con un régimen antirretroviral estable que consistía en un inhibidor de la proteasa potenciado [darunavir una vez al día o atazanavir (ambos potenciados con ritonavir o cobicistat) o lopinavir con



ritonavir] en combinación con emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato se cambiaron a Symtuza™, y 378 sujetos continuaron con su régimen de tratamiento con un inhibidor de la proteasa potenciado con emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato. En general, el perfil de seguridad de Symtuza™ en los sujetos de este estudio fue similar al de los sujetos que nunca habían sido sometidos a tratamiento. La proporción de sujetos que descontinuaron el tratamiento con SYMTUZA™ debido a las reacciones adversas, independientemente de la severidad, fue 0.5%.

Tabla 4: Reacciones adversas (≥ 2 grado de severidad) en sujetos infectados por el VIH-1 tratados con SYMTUZA™ Virologicamente Suprimidos cambiando de un régimen de PI potenciado+F/TDF a SYMTUZA™ (EMERALD)

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



Tabla 4: Reacciones adversas (≥ 2 grado de severidad) en sujetos infectados por el VIH-1 tratados con SYMTUZA™ Virologicamente Suprimidos cambiando de un régimen de PI potenciado+F/TDF a SYMTUZA™ (EMERALD)

Reacciones Adversas por Clasificación por grupos y sistemas ^a	SYMTUZA™ (N=763)	PI+F/TDF potenciado (N=378)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	2.5%	2.1%
Dolor abdominal	2.0%	1.1%
Náuseas	0.5%	0.8%
Dispepsia	0.4%	0.3%
Vómitos	0.4%	0.5%
Distensión abdominal	0.3%	0
Pancreatitis aguda	0.1%	0
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	2.4%	0.3%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Angioedema	0.5%	0.5%
Prurito	0.3%	0
Erupción cutánea	0.3%	0.3%
Urticaria	0.3%	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración		
Fatiga	0.9%	1.1%
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Diabetes mellitus	0.8%	0
Lipodistrofia	0.1%	0.3%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Mialgia	0.5%	0.5%
Osteonecrosis	0.1%	0
Trastornos psiquiátricos		
Sueños anómalos	0.4%	0
Trastornos del sistema inmunitario		
Hipersensibilidad (Fármaco).	0.1%	0.3%

Tabla 5: Anormalidades de laboratorio de grado 2-4, consideradas reacciones adversas en EMERALD

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



Tabla 5: Anormalidades de laboratorio de grado 2-4, consideradas reacciones adversas en EMERALD

Parámetro de laboratorio Grado	Limite	SYMTUZA™ N=763 %*	PI+F/TDF potenciado N=378 %*
Amilasa			
Grado 2	1.5 < 3.0 x LSN	4.2%	6.9%
Grado 3	3.0 < 5.0 x LSN	0.4%	0.3%
Grado 4	≥ 5.0 x LSN	0.1%	0.3%
Lipasa			
Grado 2	1.5 a < 3.0 x LSN	0.4%	1.1%
Grado 3	3.0 < 5.0 x LSN	0.4%	0
Grado 4	≥ 5.0 x LSN	0.3%	0.5%
Creatinina			
Grado 2	> 1.3 a 1.8 LSN o incremento de > 0.3 mg/dL por encima del valor basal	5.4%	6.3%
Grado 3	> 1.8 a < 3.5 x LSN o incremento de 1.5 a < 2.0 veces por encima del valor basal	0.3%	0.3%
Triglicéridos en ayunas			
Grado 2	> 3.42 a 5.7 mmol/L	5.4%	6.1%
Grado 3	> 5.7 a ≤ 11.4 mmol/L	1.4%	2.1%
Grado 4	> 11.4 mmol/L	0.4%	0
Colesterol total en ayunas			
Grado 2	6.19 < 7.77 mmol/L	21%	4.5%
Grado 3	≥ 7.77 mmol/L	3.7%	1.6%
Colesterol LDL en ayunas			
Grado 2	< 4.12 a 4.90 mmol/L	15.6%	4.5%
Grado 3	≥ 4.90 mmol/L	6.3%	1.6%
Hiperglicemia			
Grado 2	6.95 < 13.89 mmol/L	6.9%	5.6%
Grado 3	13.89 < 27.75 mmol/L	1.0%	0.5%
Alanina aminotransferasa			
Grado 2	2.5 a < 5.0 x LSN	18 (2.4%)	5 (1.3%)
Grado 3	≥ 5.0 < 10.0 x LSN	5 (0.7%)	4 (1.1%)
Grado 4	≥ 10.0 x LSN	3 (0.4%)	5 (1.3%)
Aspartato aminotransferasa			
Grado 2	2.5 a < 5.0 x LSN	1.6%	1.6%
Grado 3	≥ 5.0 < 10.0 x LSN	0.9%	1.6%
Grado 4	≥ 10.0 x LSN	0.5%	1.1%
Fosfatasa alcalina			
Grado 2	2.5 < 5.0 x LSN	0.3%	0

N = número total de sujetos con datos

* El número de sujetos con datos puede variar de acuerdo al parámetro de laboratorio, pero el porcentaje refleja el verdadero porcentaje de anomalías observadas.

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



Se han observado las siguientes reacciones adversas adicionales en los estudios con darunavir:

Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración: astenia

Trastornos hepato biliares: hepatitis aguda

Trastornos del sistema inmunológico: síndrome inflamatorio de reconstitución inmune

Trastornos del metabolismo y la nutrición: anorexia

Trastornos del sistema reproductivo y las mamas: ginecomastia

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: síndrome de Stevens-Johnson

Datos posteriores a la comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y descritas anteriormente, las siguientes reacciones adversas se han reportado para los componentes de SYMTUZA™ durante la experiencia posterior a la comercialización (Tabla 5). Debido a que estas reacciones fueron reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. En la tabla, las frecuencias se describen de acuerdo a la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10000$, incluyendo los reportes aislados).

Tabla 6: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización

Categoría de frecuencia estimada a partir de tasas de reportes espontáneos*

Muy raras

Muy raras

Muy raras

* Las tasas de reportes espontánea posterior a la comercialización se basaron en la exposición estimada de personas-años a DRV/rv y al tratamiento con DRV/COBI



Descripción de reacciones adversas seleccionadas. Erupción cutánea

La erupción cutánea es una reacción adversa común en pacientes tratados con darunavir. La erupción cutánea fue generalmente de leve a moderada, a menudo ocurrió dentro en las primeras cuatro semanas del tratamiento y se resolvió al continuar la administración. La tasa de discontinuación debida a la erupción cutánea en pacientes con darunavir es $\leq 2.2\%$. En el estudio de fase 3 en el que se investigó SYMTUZA™ como un régimen de tableta única en pacientes sin tratamiento previo, el 13% de los pacientes que recibieron SYMTUZA™ (N=362) experimentaron erupción cutánea (la mayoría de las cuales fue de grado 1), de las cuales el 1.7% de los pacientes discontinuó el tratamiento debido a la erupción cutánea.

Disminución de la depuración de creatinina estimada

Cobicistat incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de la secreción tubular de creatinina sin afectar la función glomerular renal según lo evaluado, por ejemplo, utilizando Cistatina C (Cist C) como marcador de filtración.

En el estudio de fase 3 con SYMTUZA™ en pacientes sin tratamiento previo ocurrieron incrementos de la creatinina sérica y disminución del $eGFR_{CG}$ en la primera evaluación del tratamiento (semana 2) y se mantuvieron estables durante 48 semanas. En la semana 48, los cambios desde el valor basal fueron menores con darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida (D/C/F/TAF) que con darunavir+cobicistat+emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (D+C+F/TDF). La mediana del cambio del $eGFR_{CG}$ fue -5.5 mL/min con D/C/F/TAF y -12 mL/min con D/C+F/TDF ($p < 0.001$). Utilizando Cist C como marcador de filtración, la mediana de los cambios en la tasa de filtración glomerular estimada calculada utilizando la fórmula CKD-EPI ($eGFR_{CKD-EPI}$ Cist C) fueron respectivamente 4.0 mL/min/ 1.73 m² y 1.6 mL/min/ 1.73 m² ($p = 0.001$).

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos



No se ha investigado la seguridad de SYMTUZA™ en pacientes pediátricos. Sin embargo, la seguridad de los componentes de SYMTUZA™ fue evaluada a través de los estudios clínicos TMC114-C230 (N=12) para darunavir con ritonavir y GS-US-292-0106 (N=50) para una combinación de dosis fija que contenía elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida. Los datos de estos estudios demostraron que el perfil de seguridad global en pacientes adolescentes de 12 años a <18 años y con un peso mínimo de 40 kg fue similar al observado en la población adulta.

Pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B y/o el virus de la hepatitis C

Existe información limitada sobre el uso de los componentes de SYMTUZA™ en pacientes coinfectados con el virus de las hepatitis B y/o C. De 1968 pacientes con tratamiento previo que recibieron darunavir coadministrado con ritonavir dos veces al día, 236 pacientes estaban coinfectadas con hepatitis B o C. En pacientes coinfectados, la incidencia de eventos adversos y anormalidades de la química clínica no fue mayor que en los pacientes que no estaban coinfectados, excepto por un incremento de las enzimas hepáticas. La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como una tableta de combinación de dosis fijas se evaluó en aproximadamente 70 pacientes coinfectados por el VIH/VHB que recibieron tratamiento contra el VIH en un estudio clínico abierto (GS-US-292-1249). En base a esta experiencia limitada, el perfil de seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida en pacientes con coinfección por el VIH/VHB parece ser similar al de los pacientes con mono infección por el VIH-1.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción farmacológica utilizando Symtuza™. Las interacciones que pueden ocurrir con Symtuza™ están determinadas por interacciones que han sido identificadas con alguno de sus componentes.

Darunavir y cobicistat

Darunavir es un inhibidor del CYP3A, un inhibidor débil del CYP2D6 y un inhibidor de la P-glicoproteína (P-gp, por sus siglas en inglés).

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



Cobicistat es un inhibidor del CYP3A y CYP2D6. Cobicistat inhibe los transportadores de la P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 y OATP1B3. No se espera que cobicistat inhiba a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 o CYP2C19. No se espera que cobicistat induzca a CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9 y CYP2C19, uridina difosfato glucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1) o a la proteína 1 de resistencia a múltiples fármacos (MDR1).

La coadministración de Symtuza™ con medicamentos metabolizados principalmente por CYP3A y/o CYP2D6 puede conllevar a un incremento de las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos, lo cual puede incrementar o prolongar su efecto terapéutico y puede asociarse con eventos adversos serios y/o eventos que amenacen la vida.

Darunavir y cobicistat son metabolizados por CYP3A. Se espera que los fármacos que inducen la actividad del CYP3A reduzcan las concentraciones plasmáticas de darunavir y cobicistat, lo cual puede conducir a la pérdida de eficacia del darunavir y al desarrollo de resistencia. La coadministración de Symtuza™ y otros medicamentos que inhiben a CYP3A puede incrementar las concentraciones plasmáticas de darunavir y cobicistat.

Emtricitabina

Emtricitabina (FTC) no es un inhibidor de las enzimas CYP450 humanas. Los estudios in vitro y clínicos de interacción farmacológica han demostrado que el potencial de las interacciones mediadas por CYP que involucran a FTC con otros medicamentos es bajo.

FTC se excreta principalmente por los riñones mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. No se han observado interacciones farmacológicas debido a competencia por la excreción renal; sin embargo, la coadministración de FTC con fármacos que son eliminados por secreción tubular activa puede incrementar las concentraciones de FTC y/o el fármaco coadministrado. Los fármacos que disminuyen la función renal pueden incrementar las concentraciones de FTC.

Tenofovir alafenamida

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



Tenofovir alafenamida (TAF) no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 in vitro. No es inhibidor o inductor de CYP3A in vivo.

TAF es un sustrato del transportador de eflujo de la P-gp. Se espera que los fármacos que inducen la actividad de la P-gp disminuyan la absorción de TAF, conllevando a una disminución de las concentraciones plasmáticas de TAF, lo cual puede conducir a la pérdida del efecto terapéutico de Symtuza™ y al desarrollo de resistencia. La coadministración de Symtuza™ con fármacos que inhiben la P-gp puede incrementar la absorción y la concentración plasmática de TAF.

Las interacciones esperadas entre Symtuza™ con potenciales fármacos concomitantes se describen en la tabla 1 a continuación y se basan en estudios realizados con los componentes de Symtuza™, como agentes individuales o en combinación, o son interacciones previstas. Cabe señalar que el perfil de interacción del darunavir depende de si se utilizaron ritonavir o cobicistat como potenciador farmacocinético; refiérase a la información para prescribir de darunavir para más información.

Symtuza™ es un régimen de tratamiento antirretroviral completo. Por tanto, no se proporciona información sobre las interacciones farmacológicas con otros productos antirretrovirales.

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



Tabla 1: Interacciones farmacológicas: Las alteraciones de la dosis o el régimen pueden recomendarse basado en los estudios de interacciones farmacológica o interacción prevista

Clase de fármacos concomitantes: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de los componentes de SYMTUZA™ o los fármacos concomitantes	Comentario clínico
Antagonistas del receptor adrenérgico α1-r: alfuzosina	↑ alfuzosina	La coadministración de SYMTUZA™ con alfuzosina puede incrementar las concentraciones de alfuzosina (inhibición del CYP3A). La coadministración de SYMTUZA™ con alfuzosina está contraindicada.
Antiácidos: Hidróxido de magnesio/aluminio, carbonato de calcio	↔ darunavir ↔ cobicistat	Se puede utilizar concomitantemente SYMTUZA™ y los antiácidos sin ajustar la dosis.
Antiarrítmicos/ antianginosos: amiodarona, bepridil, disopiramida, flecainida, lidocaína (sistémica), mexiletina, propafenona, quinidina,	↑ antiarrítmicos	La coadministración de SYMTUZA™ con estos antiarrítmicos puede incrementar las concentraciones de los antiarrítmicos (inhibición del CYP3A y/o CYP2D6) y, por ello, la combinación deberá ser utilizada con precaución. Se recomienda el monitoreo de la concentración terapéutica de los antiarrítmicos, si está disponible, cuando se coadministran con SYMTUZA™.
dronedarona ranolazina		El uso concomitante de SYMTUZA™ con dronedarona o ranolazina está contraindicado.
digoxina	↑ digoxina	La coadministración de SYMTUZA™ con digoxina puede incrementar las concentraciones de digoxina (inhibición de la P-gp). Inicialmente debe prescribirse la dosis más baja de digoxina. Se deben monitorear las concentraciones séricas de digoxina y usarlas para la titulación de la dosis de digoxina para obtener el efecto clínico deseado.
Antibacterianos: (antibióticos cetólidos o macrólidos) claritromicina, eritromicina, telitromicina	Efecto desconocido sobre darunavir ↑ cobicistat ↑ antibacteriano	La coadministración de SYMTUZA™ con estos antibacterianos puede incrementar las concentraciones de darunavir (aunque no se observó incremento de darunavir con darunavir potenciado con ritonavir y claritromicina), cobicistat o el antibacteriano (inhibición del CYP3A). Se pueden utilizar SYMTUZA™ y claritromicina sin ajustar la dosis en pacientes con función renal normal; para pacientes con insuficiencia renal, consultar la dosificación recomendada en la información para prescribir de claritromicina.

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



Agentes anticancerosos: dasatinib, nilotinib, vinblastina, vincristina	↑ Agente anticanceroso	La coadministración de SYMTUZA™ con estos agentes anticancerosos puede incrementar las concentraciones del agente anticanceroso (inhibición del CYP3A), conllevando a un potencial incremento de los eventos adversos generalmente asociados con estos agentes. Se recomienda el monitoreo clínico cuando SYMTUZA™ se coadministra con estos agentes anticancerosos.
everolimus		No se recomienda el uso concomitante de everolimus y SYMTUZA™.
Anticoagulantes: Anticoagulantes orales directos (DOACs, por sus siglas en inglés):	↑ ACOD	Los DOACs son metabolizados principalmente por CYP3A4 y/o transportados por la P-gp. La coadministración con SYMTUZA™ puede conllevar a un incremento de las concentraciones plasmáticas de del DOAC, lo cual puede conducir a un incremento del riesgo de hemorragia.
apixaban, rivaroxaban		No se recomienda la coadministración de un DOAC afectado por la P-gp y CYP3A4, incluyendo apixaban y rivaroxaban, con SYMTUZA™.
dabigatran, edoxaban		Se recomienda monitoreo clínico y/o ajustar la dosis cuando un ACOD no afectado por CYP3A4 pero transportado por la P-gp, incluyendo dabigatran y edoxaban, se coadministra con SYMTUZA™.
warfarina	efecto desconocido sobre la warfarina	La coadministración de SYMTUZA™ y warfarina puede afectar las concentraciones de warfarina. Cuando SYMTUZA™ se coadministra con warfarina, la relación normalizada internacional (INR, por sus siglas en inglés) debe ser monitoreado y utilizado para la titulación de la dosis de warfarina para obtener el efecto clínico deseado.

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



Anticonvulsivos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína	↓ darunavir ↓ cobicistat ↓ tenofovir alafenamida	La coadministración de SYMTUZA™ con carbamazepina, fenobarbital o fenitoína (inductores del CYP3A y P-gp) disminuye las concentraciones plasmáticas de darunavir, cobicistat y tenofovir alafenamida, lo cual puede conllevar a la pérdida del efecto terapéutico y al desarrollo de resistencia. El uso concomitante de SYMTUZA™ con estos anticonvulsivos está contraindicado.
oxcarbacepina		La coadministración de SYMTUZA™ con oxcarbacepina puede disminuir las concentraciones de darunavir, cobicistat y/o tenofovir alafenamida (inducción del CYP3A y P-gp), lo cual puede conllevar a la pérdida del efecto terapéutico y al desarrollo de resistencia. No se recomienda la coadministración de SYMTUZA™ con oxcarbacepina. Debe considerarse anticonvulsivos alternativos.
clonazepam	↑ clonazepam	La coadministración de SYMTUZA™ con este anticonvulsivante puede incrementar las concentraciones del anticonvulsivante (inhibición del CYP3A). Se recomienda monitoreo clínico cuando se coadministra SYMTUZA™ y este anticonvulsivante.
Antidepresivos: amitriptilina, desipramina, imipramina, paroxetina, nortriptilina, sertralina, trazodona	↑ antidepresivo	El uso concomitante de SYMTUZA™ y estos antidepresivos puede incrementar las concentraciones de los antidepresivos (inhibición del CYP2D6 y/o CYP3A). Se recomienda monitoreo clínico cuando se coadministra SYMTUZA™ con estos antidepresivos y puede ser necesario ajustar la dosis del antidepresivo.

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



Antimicóticos: itraconazol, clotrimazol fluconazol ketoconazol	↑ darunavir ↑ cobicistat ↑ tenofovir alafenamida ↑ antimicótico	La coadministración de SYMTUZA™ con estos antimicóticos puede incrementar las concentraciones de darunavir, cobicistat, tenofovir alafenamida y/o el antimicótico (inhibición del CYP3A y/o P-gp). Se recomienda monitoreo clínico cuando se coadministra SYMTUZA™ con estos antimicóticos. Cuando se utiliza en combinación con SYMTUZA™, la dosis de itraconazol o ketoconazol no debe exceder los 200 mg por día.
posaconazol,		Se recomienda monitoreo clínico cuando se coadministra SYMTUZA™ con posaconazol.
voriconazol		Las concentraciones de voriconazol pueden incrementar o disminuir cuando se coadministra con SYMTUZA™. Voriconazol no debe administrarse a pacientes que reciben SYMTUZA™ a menos que una evaluación de la relación riesgo/beneficio justifique el uso de voriconazol.
Antihistamínicos: astemizol, terfenadina	↑ antihistamínicos	La exposición a estos antihistamínicos puede incrementarse cuando se coadministran con SYMTUZA™. El uso concomitante de SYMTUZA™ con astemizol y terfenadina está contraindicado.
Antigotosos: colchicina	↑ colchicina	El uso concomitante de SYMTUZA™ con colchicina puede incrementar las concentraciones de colchicina (inhibición del CYP3A). Consultar las recomendaciones de dosificación en la información del producto colchicina. La coadministración de SYMTUZA™ con colchicina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal o hepática.
Antimaláricos: arteméter/lumefantrina	↔ darunavir ↑ arteméter ↑ lumefantrina	La coadministración de SYMTUZA™ con arteméter/lumefantrina puede incrementar las concentraciones de arteméter y lumefantrina (inhibición del CYP3A). La combinación de SYMTUZA™ y arteméter/lumefantrina puede utilizarse sin ajustar la dosis; sin embargo, debido al incremento esperado de la exposición a lumefantrina, la combinación debe utilizarse con precaución.

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



Antimicobacterianos: rifabulina, rifampicina, rifapentina	↓ darunavir ↓ cobicistat ↓ tenofovir alafenamida ↑ rifabulina	La coadministración de SYMTUZA™ con rifabulina, rifampicina o rifapentina puede disminuir las concentraciones de darunavir, cobicistat y/o tenofovir alafenamida (inducción del CYP3A y P-gp), lo cual puede conllevar a la pérdida del efecto terapéutico y al desarrollo de resistencia. Las concentraciones de rifabulina pueden incrementarse cuando se coadministra con SYMTUZA™. No se recomienda la coadministración de SYMTUZA™ con rifapentina. A diferencia de los regímenes de darunavir potenciado con ritonavir, la coadministración de SYMTUZA™ con rifabulina no se recomienda. Si la combinación de rifabulina y SYMTUZA™ es necesaria, la dosis recomendada es de 150 mg de rifabulina cada dos días. Se recomienda monitoreo clínico cuando se coadministra SYMTUZA™ con rifabulina. La coadministración de SYMTUZA™ con rifampicina está contraindicada.
β-bloqueadores: carvedilol, metoprolol, timolol	↑ beta-bloqueadores	La coadministración de SYMTUZA™ y beta-bloqueadores puede incrementar las concentraciones del beta-bloqueador (inhibición del CYP2D6). Se recomienda monitoreo clínico cuando se coadministra SYMTUZA™ con beta-bloqueadores y debe considerarse disminuir la dosis del beta-bloqueador.
Bloqueadores de los canales del calcio: amlodipino, diltiazem, felodipino, nicardipino, nifedipino, verapamilo	↑ bloqueadores de los canales del calcio	La coadministración de SYMTUZA™ con bloqueadores de los canales del calcio puede incrementar las concentraciones del bloqueador de los canales del calcio (inhibición del CYP3A). Se recomienda monitoreo clínico cuando SYMTUZA™ coadministra con bloqueadores de los canales del calcio.
Anticonceptivos: drospirenona, etinilestradiol, noretindrona	↑ drospirenona ↓ etinilestradiol ↓ noretindrona (basado en consideraciones teóricas)	Cuando SYMTUZA™ se coadministra con un producto que contiene drospirenona, se recomienda monitoreo clínico debido al potencial de hipercalcemia. No existen datos disponibles para hacer recomendaciones sobre el uso de SYMTUZA™ con otros anticonceptivos hormonales. Por tanto, se recomienda métodos anticonceptivos adicionales o alternativos (no hormonales).

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



Corticosteroides: Inhalados/Nasales/ Sistémicos: dexametasona,	↓ darunavir ↓ cobicistat	La coadministración de SYMTUZA™ con dexametasona sistémica puede disminuir las concentraciones de darunavir y/o cobicistat (inducción del CYP3A), lo cual puede conllevar a la pérdida del efecto terapéutico y al desarrollo de resistencia. No se recomienda la coadministración de SYMTUZA™ con dexametasona (sistémico).
betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona	↑ corticosteroide	Las concentraciones del corticosteroide pueden incrementarse cuando se coadministra con SYMTUZA™. El uso concomitante puede incrementar el riesgo del desarrollo de efectos sistémicos del corticosteroide, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal. Se recomienda monitoreo clínico cuando se coadministra SYMTUZA™ con corticosteroides. Se deben considerar alternativas, particularmente para uso a largo plazo.
Antagonistas del receptor de endotelina: bosentan	↓ darunavir ↓ cobicistat ↑ bosentan	Las concentraciones de bosentan pueden incrementarse cuando se coadministra con SYMTUZA™. Se recomienda monitoreo clínico cuando se coadministra SYMTUZA™ con bosentan y puede ser necesario ajustar la dosis del bosentan.
Alcaloides ergotamínicos ergotamina, ergonovina, dihidroergotamina, metilergonovina	↑ alcaloides ergotamínicos	La exposición a los alcaloides del ergot puede incrementarse cuando se coadministra con SYMTUZA™. El uso concomitante de SYMTUZA™ con los alcaloides ergotamínicos está contraindicado.
Eugeroicos armodafinilo, modafinilo	↓ darunavir ↓ cobicistat	La coadministración de SYMTUZA™ con armodafinilo o modafinilo puede disminuir las concentraciones de darunavir y/o cobicistat (inducción del CYP3A), lo cual puede conllevar a la pérdida del efecto terapéutico y al desarrollo de resistencia. No se recomienda la coadministración de SYMTUZA™ y armodafinilo o modafinilo
Agentes de la motilidad gastrointestinal cisaprida	↑ cisaprida	La exposición a cisaprida puede incrementarse cuando se coadministra con SYMTUZA™. El uso concomitante de SYMTUZA™ con cisaprida está contraindicado.
Antagonistas de los receptores H₂: cimetidina, famotidina, nizatidina, ranitidina	↔ darunavir ↔ Cobicistat	Basado en las consideraciones mecanísticas (es decir, disminución de la acidez gástrica) no se espera ninguna interacción cuando SYMTUZA™ se coadministra con antagonistas del receptor H ₂ . SYMTUZA™ puede ser coadministrado con antagonistas del receptor H ₂ sin ajustar la dosis.

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



Agentes de acción directa contra el virus de la hepatitis C (VHC) boceprevir	↓ darunavir ↓ boceprevir	La administración concomitante de SYMTUZA™ con boceprevir puede disminuir las concentraciones de darunavir y/o boceprevir (mecanismo desconocido), y tiene el potencial de afectar negativamente la activación intracelular y la eficacia antiviral de tenofovir alafenamida basado en datos <i>in vitro</i> . No se recomienda la coadministración de SYMTUZA™ con boceprevir.
elbasvir/grazoprevir	↑ grazoprevir	El uso concomitante de elbasvir/grazoprevir y SYMTUZA™ puede incrementar la exposición a grazoprevir (inhibición del OATP1B y CYP3A). El uso concomitante de SYMTUZA™ con elbasvir/grazoprevir está contraindicado.
glecaprevir/pibrentasvir	↑ glecaprevir ↑ pibrentasvir	El uso concomitante de glecaprevir/pibrentasvir y SYMTUZA™ puede incrementar la exposición a glecaprevir y pibrentasvir (inhibición de la P-gp, BCRP y/o OATP1B1/3). No se recomienda la coadministración de SYMTUZA™ con glecaprevir/pibrentasvir.
simeprevir	↑ darunavir ↑ simeprevir	No se recomienda la combinación de SYMTUZA™ y simeprevir.
sofosbuvir, ledipasvir, daclatasvir		Basado en las consideraciones mecanísticas, no se espera interacción clínicamente relevante cuando SYMTUZA™ se coadministra con sofosbuvir, sofosbuvir/ledipasvir o daclatasvir. SYMTUZA™ puede coadministrarse con sofosbuvir, sofosbuvir/ledipasvir o daclatasvir sin necesidad de ajustar la dosis.
Productos herbales: Hierba de San Juan (hipérico)	↓ darunavir ↓ cobicistat ↓ tenofovir alafenamida	La coadministración de SYMTUZA™ con productos que contengan hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>) puede causar disminuciones significativas de las concentraciones de darunavir, cobicistat y/o tenofovir alafenamida (inducción del CYP3A o P-gp), lo cual puede conllevar a la pérdida del efecto terapéutico y al desarrollo de resistencia. La coadministración de SYMTUZA™ con productos que contengan hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>) está contraindicada.

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



Inhibidores de HMG-CoA reductasa atorvastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, lovastatina, simvastatina	↑ Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	El uso concomitante de un inhibidor de HMG-CoA reductasa y SYMTUZA™ puede incrementar las concentraciones plasmáticas del agente hipolipemiante (inhibición del CYP3A y/o transporte), lo cual puede conducir a eventos adversos como miopatía. Se recomienda monitoreo clínico cuando se coadministra SYMTUZA™ con inhibidores de HMG-CoA reductasa y debe considerarse una menor dosis del agente hipolipemiante. Cuando se desea la administración de atorvastatina y SYMTUZA™, se recomienda empezar con una dosis de 10 mg de atorvastatina al día. Se puede adaptar un incremento gradual de la dosis de atorvastatina hasta la respuesta clínica. La coadministración de SYMTUZA™ con lovastatina o simvastatina está contraindicada.
Otros agentes modificadores de los lípidos: lomitapida	↑ lomitapida	Se espera que SYMTUZA™ incremente la exposición a lomitapida cuando se coadministran. La coadministración está contraindicada.
Inmunosupresores: ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus	↑ inmunosupresores	La coadministración de SYMTUZA™ y estos inmunosupresores pueden incrementar las concentraciones de los inmunosupresores (inhibición del CYP3A). Se espera que la coadministración de ciclosporina incremente las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida (inhibición de la P-gp). La combinación de SYMTUZA™ con estos inmunosupresores debe utilizarse con precaución. Se recomienda monitoreo de la concentración terapéutica del inmunosupresor cuando se coadministra SYMTUZA™. No se recomienda el uso concomitante de everolimus y SYMTUZA™.
Beta agonista inhalado: salmeterol	↑ salmeterol	La coadministración de SYMTUZA™ con salmeterol puede incrementar las concentraciones del salmeterol (inhibición del CYP3A). La combinación puede conllevar al incremento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares asociados con salmeterol, incluyendo prolongación del intervalo QT, palpitations y taquicardia sinusal. No se recomienda la coadministración de SYMTUZA™ con salmeterol.
Analgésicos narcóticos: fentanilo, oxicodona, tramadol	↑ analgésico	La coadministración de SYMTUZA™ con estos analgésicos puede incrementar las concentraciones del analgésico (inhibición del CYP2D6 y/o CYP3A). Se recomienda monitoreo clínico cuando se coadministra SYMTUZA™ con estos analgésicos.

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



Analgésicos narcóticos/ Tratamiento de la dependencia de opioides: buprenorfina, buprenorfina/naloxona, naloxona, metadona	↔ buprenorfina ↑ norbuprenorfina ↔ naloxona ↓ metadona	No es necesario ajustar a priori la dosis de buprenorfina o metadona cuando se coadministran con SYMTUZA™. Sin embargo, se recomienda monitoreo clínico cuidadoso ya que puede ser necesario ajustar la dosis de buprenorfina o metadona en algunos pacientes.
Neurolépticos / antipsicóticos: lurasidona perfenazina, pimozida, risperidona, tiordazina	↑ neurolépticos	La coadministración de SYMTUZA™ y estos neurolépticos pueden incrementar las concentraciones del neuroléptico (inhibición del CYP3A o CYP2D6). Se recomienda monitoreo clínico cuando se coadministra SYMTUZA™ con estos neurolépticos y se debe considerar una menor dosis del neuroléptico. La coadministración de SYMTUZA™ con lurasidona y pimozida está contraindicada.
quetiapina	↑ quetiapina	El uso concomitante de quetiapina y SYMTUZA™ puede incrementar la exposición a quetiapina (inhibición del CYP3A). <i>Inicio de SYMTUZA™ en pacientes que están tomando quetiapina:</i> Considerar una terapia antirretroviral alternativa para evitar el incremento de la exposición a quetiapina. Si la coadministración es necesaria, reducir la dosis de quetiapina hasta 1/6 de la dosis actual y monitorear las reacciones adversas asociadas a quetiapina. Para recomendaciones sobre el monitoreo de las reacciones adversas revisar la información para prescribir de quetiapina. <i>Inicio de quetiapina en pacientes que están tomando SYMTUZA™:</i> Revisar la información para prescribir de quetiapina para la dosificación inicial y la titulación de quetiapina.

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



Inhibidores de la fosfodiesterasa PDE-5: avanafilo, sildenafil, tadalafilo, vardenafilo	↑ inhibidores de la PDE-5	La coadministración de SYMTUZA™ e inhibidores de PDE-5 puede incrementar las concentraciones del inhibidor de PDE-5 (inhibición del CYP3A), lo cual puede conducir a efectos adversos como hipotensión, síncope, trastornos visuales y priapismo.
--	---------------------------	---

Uso de inhibidores de la PDE-5 para la hipertensión arterial pulmonar (HAP):

- La coadministración de SYMTUZA™ con sildenafil está contraindicada (ver sección *Contraindicaciones*).
- Se recomiendan los siguientes ajustes de dosis para uso de tadalafilo con SYMTUZA™:
Coadministración de tadalafilo en pacientes con SYMTUZA™:

En los pacientes que reciben SYMTUZA™ por lo menos durante una semana, iniciar con 20 mg de tadalafilo una vez al día. Incrementar a 40 mg una vez al día basado de la tolerabilidad individual.

Coadministración de SYMTUZA™ en pacientes con tadalafilo:

Evitar el uso de tadalafilo durante el inicio de SYMTUZA™. Suspender tadalafilo por lo menos 24 horas antes de iniciar SYMTUZA™. Por lo menos una semana después del inicio de SYMTUZA™, reanudar con 20 mg de tadalafilo una vez al día. Incrementar a 40 mg una vez al día basado de la tolerabilidad individual.

Uso de inhibidores de PDE-5 para la disfunción eréctil:

Se pueden usar sildenafil en dosis única sin exceder 25 mg en 48 horas, vardenafilo en dosis única sin exceder 2.5 mg en 72 horas o tadalafilo en dosis única sin exceder 10 mg en 72 horas incrementando el monitoreo de los eventos adversos asociados al inhibidor de PDE-5. No se recomienda la coadministración de SYMTUZA™ y avanafilo.

Inhibidores de la agregación plaquetaria: ticagrelor	↑ ticagrelor	La coadministración de SYMTUZA™ con ticagrelor puede incrementar las concentraciones de ticagrelor (inhibición del CYP3A y/o P-gp). No se recomienda la coadministración de SYMTUZA™ y ticagrelor.
--	--------------	--

Inhibidores de la bomba de protones: esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol	↔ darunavir ↔ cobicistat	SYMTUZA™ y los inhibidores de la bomba de protones se pueden coadministrar sin necesidad de ajustar la dosis.
---	-----------------------------	---

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



Sedantes/hipnóticos: ↑ buspirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam administrado por vía parenteral, zolpidem	↑ sedantes/hipnóticos	La coadministración de SYMTUZA™ con estos sedantes/hipnóticos puede incrementar las concentraciones de benzodiacepina (inhibición del CYP3A). Se recomienda monitoreo clínico cuando se coadministra SYMTUZA™ con estos sedantes/hipnóticos y considerar una menor dosis de los sedantes/hipnóticos. La coadministración de midazolam parenteral debe hacerse en un entorno que garantice un monitoreo clínico cercano y el manejo médico apropiado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Se debe considerar la reducción de la dosis de midazolam parenteral, especialmente si se administra más de una dosis única de midazolam.
midazolam oral, triazolam		La coadministración de SYMTUZA™ con midazolam o triazolam oral está contraindicada.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Symtuza™ es un producto combinado en dosis fijas que contiene 800 mg de darunavir, 150 mg de cobicistat, 200 mg de emtricitabina y 10 mg de tenofovir alafenamida. Después que se ha iniciado la terapia con Symtuza™, los pacientes no deben alterar la dosis o discontinuar la terapia sin la instrucción del médico. Están disponibles formas farmacéuticas separadas de los componentes de Symtuza™, ya sea solas o en productos combinados. Por tanto, si los pacientes no pueden ingerir la tableta de Symtuza™, requieren una modificación de la dosis de cualquiera de los componentes de Symtuza™, o discontinuar el tratamiento con Symtuza™, como alternativa se pueden usar las formas farmacéuticas de los componentes individuales. Consultar la información para prescribir respectiva para el uso adecuado de estos productos.

Dosis – Adultos

El régimen de dosis recomendado es una tableta tomada una vez al día con alimentos.

Dosis omitida

Acta No. 01 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 de Symtuza™ dentro de las 12 horas del tiempo en que es tomado usualmente, deberá indicarse a los pacientes que tomen la dosis prescrita de Symtuza™ con los alimentos lo más pronto posible. Si el paciente se percata que se omitió una dosis más de 12 horas después del tiempo en el que la toma usualmente, no debe tomarla y debe reanudar el esquema de dosificación habitual.

Poblaciones especiales

Pediatría (17 años de edad y menores)

En pacientes adolescentes de 12 años de edad y mayores con un peso mínimo de 40 kg, la dosis recomendada es una tableta tomada una vez al día con los alimentos. No se ha establecido la dosis de Symtuza™ en pacientes pediátricos de 3-11 años de edad o con un peso menor de 40 kg. No debe usarse Symtuza™ en pacientes pediátricos menores de 3 años de edad debido a la toxicidad observada en ratas jóvenes que recibieron darunavir (de 20 mg/kg a 1000 mg/kg) hasta el día 23 al día 26 de edad.

Adultos Mayores (65 años de edad y mayores)

Está disponible información limitada sobre el uso del Symtuza™ en pacientes de 65 años de edad y mayores. Por tanto, Symtuza™ debe utilizarse con precaución en pacientes Adultos Mayores.

Grupo etario: Adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores con un peso corporal de por lo menos 40 kg)

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

Norma farmacológica: 4.1.3.0.N30

Adicionalmente, la Sala considera que el inserto y la información para prescribir deben ajustarse a las contraindicaciones del presente concepto y presentarlos junto con la solicitud del Registro Sanitario.

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



La Sala considera que en cuanto al plan de gestión de riesgos, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

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.

3.1.1.2 INOVELON

Expediente : 20153553
Radicado : 20181224634
Fecha : 31/10/2018
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene 200 mg de rufinamida
Cada comprimido recubierto contiene 400 mg de rufinamida

Forma farmacéutica:

Comprimido recubierto

Indicaciones:

Inovelon está indicado como terapia coadyuvante en el tratamiento de las crisis asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut en pacientes de 1 año de edad o mayores.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a los derivados triazólicos o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Estado epiléptico

Se han observado casos de estado epiléptico durante el tratamiento con rufinamida en los estudios de desarrollo clínico mientras que no se ha observado ningún caso con placebo. Estos efectos adversos ocasionaron la interrupción del tratamiento con rufinamida en el 20 % de los casos. Si los pacientes desarrollan nuevos tipos de convulsiones y/o experimentan un aumento de la frecuencia de estado epiléptico que

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



sea diferente de la situación basal del paciente, debe reevaluarse el balance beneficio- riesgo de la terapia.

Retirada de rufinamida

Rufinamida se debe interrumpir de forma gradual para reducir la posibilidad de convulsiones durante la retirada. En los ensayos clínicos, la interrupción se llevó a cabo reduciendo aproximadamente un 25 % de la dosis cada dos días. No hay datos suficientes sobre la interrupción de tratamientos antiepilépticos concomitantes, una vez alcanzado el control de las convulsiones con la adición de rufinamida.

Reacciones en el sistema nervioso central

El tratamiento con rufinamida se ha asociado con mareos, somnolencia, ataxia y trastornos de la marcha, lo que puede incrementar la aparición de caídas accidentales en esta población. Los pacientes y cuidadores deben tener precaución hasta que estén familiarizados con los posibles efectos de este medicamento.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han producido el síndrome de hipersensibilidad a antiepilépticos grave incluyendo DRESS (Reacción al Fármaco con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos) y síndrome de Stevens-Johnson asociado con la terapia con rufinamida. Los signos y los síntomas de este trastorno fueron diversos; sin embargo, los pacientes normalmente, aunque no de forma exclusiva, presentaron fiebre y erupción cutánea asociadas con afectación de otros órganos del sistema. Otras manifestaciones asociadas incluyeron linfadenopatía, anomalías en las pruebas de la función hepática y hematuria. Al tratarse de un trastorno que varía en su expresión pueden producirse otros signos y síntomas en los sistemas y órganos no citados aquí. Este síndrome de hipersensibilidad a antiepilépticos se asoció temporalmente al comienzo de la terapia con rufinamida y en la población pediátrica. Si se sospecha esta reacción, se debe interrumpir la administración de rufinamida y comenzar un tratamiento alternativo. Todos los pacientes que desarrollen erupción cutánea mientras tomen rufinamida deben monitorizarse cuidadosamente.

Acortamiento del intervalo QT

En un estudio minucioso del efecto sobre el intervalo QT, rufinamida produjo un acortamiento del intervalo QTc proporcional a la concentración. Aunque se desconozcan el mecanismo subyacente y la relevancia para la seguridad de este hallazgo, los médicos deben seguir un criterio clínico cuando valoren la posible prescripción de rufinamida a pacientes que presenten un riesgo adicional de

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



acortamiento del QTc (p. ej., síndrome de QT corto congénito o pacientes con una historia familiar de este tipo de síndrome).

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Inovelon. Los médicos deben intentar asegurar que se utilizan métodos anticonceptivos apropiados, y deben seguir un criterio clínico a la hora de valorar si los anticonceptivos orales o las dosis de los componentes de los anticonceptivos orales son adecuados en función de la situación clínica de cada paciente.

Lactosa

Inovelon contiene lactosa, por lo tanto los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Pensamientos suicidas

Se han notificado pensamientos y conductas suicidas en pacientes tratados con antiepilépticos en varias indicaciones. Asimismo, un metanálisis de ensayos aleatorizados y controlados con placebo de antiepilépticos ha demostrado un pequeño aumento en el riesgo de pensamientos y conductas suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo y los datos disponibles no descartan la posibilidad de un aumento del riesgo con Inovelon.

Por lo tanto, se debe vigilar a los pacientes por si presentan signos de pensamientos y conductas suicidas y considerar el tratamiento adecuado. Se debe informar a los pacientes (y cuidadores de los pacientes) que acudan al médico si aparecen signos de pensamientos o conductas suicidas.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El programa de desarrollo clínico ha incluido a más de 1.900 pacientes, con diferentes tipos de epilepsia, expuestos a rufinamida. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en general fueron cefalea, mareos, fatiga y somnolencia. Las reacciones adversas más frecuentes y notificadas con una incidencia mayor que con el placebo en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut fueron somnolencia y vómitos. Las reacciones adversas generalmente presentaron una gravedad de leve a moderada. La tasa de interrupción del tratamiento en el síndrome de Lennox-Gastaut

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



debido a las reacciones adversas fue del 8,2 % para los pacientes que recibían rufinamida y del 0 % para los pacientes que recibían el placebo. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la interrupción en el grupo tratado con rufinamida fueron erupción cutánea y vómitos.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con una incidencia superior al placebo, durante los ensayos de doble ciego en el síndrome de Lennox-Gastaut o en la población global expuesta a rufinamida, se enumeran en la siguiente tabla por término preferente, clasificación de órganos del sistema y frecuencia de MedDRA.

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 $< 1/1.000$).

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones		Neumonía Gripe Nasofaringitis Infección de oído Sinusitis Rinitis		
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia Trastorno del apetito Disminución del apetito		
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad Insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia* Cefalea Mareos*	Estado epiléptico* Convulsión Coordinación anormal* Nistagmo Hiperactividad		

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



		psicomotora Temblores		
Trastornos oculares		Diplopía Visión borrosa		
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Epistaxis		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Vómitos	Dolor abdomen superior Estreñimiento Dispepsia Diarrea		
Trastornos hepatobiliares			Aumento de las enzimas hepáticas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea Acné		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Oligomenorrea		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Trastorno de la marcha		
Exploraciones complementarias		Disminución de peso		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Traumatismo craneal Contusión		

Información adicional sobre poblaciones especiales

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



Población pediátrica (de 1 a menos de 4 años)

En un ensayo abierto multicéntrico se comparó la adición de rufinamida con cualquier otro antiepiléptico, a elección del investigador, al tratamiento ya existente de 1 a 3 antiepilépticos en pacientes pediátricos de 1 a menos de 4 años con el síndrome de Lennox-Gastaut no controlado, de forma adecuada. 25 pacientes, de los cuales 10 sujetos tenían entre 1 y 2 años, recibieron rufinamida como tratamiento en asociación durante 24 semanas a una dosis de hasta 45 mg/kg/día, en 2 dosis divididas. Los acontecimientos adversos surgidos del tratamiento comunicados con más frecuencia en el grupo de tratamiento de rufinamida (ocurrieron en $\geq 10\%$ de los sujetos) fueron infección en las vías respiratorias altas y vómitos (28,0 % cada uno), neumonía y somnolencia (20,0 % cada uno), sinusitis, otitis media, diarrea, tos y pirexia (16,0 % cada uno), y bronquitis, estreñimiento, congestión nasal, exantema, irritabilidad y disminución del apetito (12,0 % cada uno). La frecuencia, el tipo y la gravedad de estas reacciones adversas fueron similares a las observadas en niños de 4 años y mayores, en adolescentes y adultos. No se identificó la caracterización de la edad en pacientes menores de 4 años en la base de datos de seguridad limitada debido al pequeño número de pacientes en el ensayo.

Interacciones:

Posibilidad de que otros medicamentos afecten a rufinamida

Otros antiepilépticos

Las concentraciones de rufinamida no están sujetas a cambios clínicamente relevantes al coadministrarse con antiepilépticos que se sabe que inducen enzimas.

En pacientes que estén en tratamiento con Inovelon y en los que se inicie la terapia con valproato, pueden producirse incrementos significativos en las concentraciones plasmáticas de rufinamida. Por lo tanto, debe considerarse una reducción de la dosis de Inovelon en pacientes que inicien la terapia con valproato.

La adición o interrupción de estos medicamentos o el ajuste de la dosis de estos medicamentos durante la terapia con rufinamida pueden requerir un ajuste de la dosis de rufinamida.

No se observan cambios significativos en la concentración de rufinamida tras la coadministración de lamotrigina, topiramato o benzodiazepinas.

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



Posibilidad de que rufinamida afecte a otros medicamentos

Otros antiepilépticos

Las interacciones farmacocinéticas entre rufinamida y otros antiepilépticos se han evaluado en pacientes epilépticos, utilizando modelos farmacocinéticos poblacionales. Rufinamida parece no tener ningún efecto clínicamente relevante sobre las concentraciones en estado estacionario de carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital, topiramato, fenitoína o valproato.

Anticonceptivos orales

La coadministración de rufinamida 800 mg dos veces al día junto con un anticonceptivo oral combinado (etinilestradiol 35 microgramos y noretisterona 1 mg) durante 14 días dio lugar a una reducción media del AUC₀₋₂₄ del etinilestradiol del 22 % y del AUC₀₋₂₄ de la noretisterona del 14 %. No se han realizado estudios con otros anticonceptivos orales o implantables. A las mujeres en edad fértil que utilicen anticonceptivos hormonales, se les aconseja el uso de un método anticonceptivo seguro y eficaz adicional.

Enzimas del citocromo P450

Rufinamida se metaboliza mediante hidrólisis y no se metaboliza de forma notable por las enzimas del citocromo P450. Además, rufinamida no inhibe la actividad de las enzimas del citocromo P450. Por lo tanto, es improbable que rufinamida produzca interacciones clínicamente significativas por la inhibición del sistema del citocromo P450. Se ha demostrado que rufinamida induce la enzima CYP3A4 del citocromo P450, y por lo tanto puede reducir las concentraciones plasmáticas de las sustancias metabolizadas por esta enzima. El efecto fue de pequeño a moderado. La actividad media de CYP3A4, evaluada como el aclaramiento de triazolam, aumentó en un 55 % tras 11 días de tratamiento con 400 mg de rufinamida dos veces al día. La exposición de triazolam se redujo en un 36 %. Dosis de rufinamida más altas pueden dar lugar a una inducción más pronunciada. No se puede descartar la posibilidad de que rufinamida también pueda disminuir la exposición de sustancias metabolizadas por otras enzimas, o transportadas por proteínas transportadoras como la glucoproteína-P.

En los pacientes tratados con sustancias metabolizadas por el sistema enzimático CYP3A4, se recomienda una monitorización cuidadosa durante dos semanas al inicio del tratamiento con rufinamida o al finalizar el mismo, o después de cualquier cambio relevante en la dosis. Puede ser necesario considerar un ajuste de la dosis del

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



medicamento administrado concomitantemente. Estas recomendaciones deben asimismo considerarse cuando se utilice rufinamida concomitantemente con sustancias con un margen terapéutico estrecho como warfarina y digoxina.

Un estudio de interacción específico en sujetos sanos no reveló ninguna influencia de rufinamida a una dosis de 400 mg dos veces al día sobre la farmacocinética de olanzapina, un sustrato de CYP1A2.

No hay datos disponibles sobre la interacción de rufinamida con alcohol.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con rufinamida deberá iniciarlo un médico especializado en pediatría o neurología con experiencia en el tratamiento de la epilepsia.

Posología

Uso en niños de entre un año y menos de cuatro años de edad

Pacientes que no reciben valproato:

El tratamiento se debe iniciar con una dosis de 10 mg/kg/día, administrada en dos dosis iguales con una diferencia aproximada de 12 horas. Según la respuesta clínica y la tolerabilidad, podrá aumentarse la dosis en incrementos de hasta 10 mg/kg/día cada tres días hasta llegar a la dosis objetivo de 45 mg/kg/día administrada en dos dosis iguales con una diferencia aproximada de 12 horas. Para esta población de pacientes, la dosis máxima recomendada es de 45 mg/kg/día.

Pacientes que reciben valproato:

Como el valproato disminuye significativamente el aclaramiento de rufinamida, en los pacientes a los que se administre valproato de forma conjunta se recomienda una dosis máxima más baja de Inovelon. El tratamiento se debe iniciar con una dosis de 10 mg/kg/día, administrada en dos dosis iguales con una diferencia aproximada de 12 horas. Según la respuesta clínica y la tolerabilidad, podrá aumentarse la dosis en incrementos de 10 mg/kg/día cada tres días hasta llegar a la dosis objetivo de 30 mg/kg/día, administrada en dos dosis iguales con una diferencia aproximada de 12 horas. Para esta población de pacientes, la dosis máxima recomendada es de 30 mg/kg/día.

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



Si no es posible llegar a la dosis calculada recomendada de Inovelon, entonces se debe administrar la dosis más cercana a un comprimido de 100 mg entero.

Uso en niños de cuatro años o más y pesen menos de 30 kg

Pacientes de < 30 kg que no reciben valproato:

El tratamiento debe iniciarse con una dosis diaria de 200 mg. Según la respuesta clínica y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse a incrementos de 200 mg/día cada tres días, hasta la dosis máxima recomendada de 1.000 mg/día.

Se han estudiado dosis de hasta 3.600 mg/día en un número limitado de pacientes.

Pacientes de < 30 kg que también reciban valproato:

Como el valproato disminuye significativamente el aclaramiento de rufinamida, en los pacientes de < 30 kg a los que se coadministre valproato se recomienda una dosis máxima más baja de Inovelon. El tratamiento debe iniciarse con una dosis diaria de 200 mg. Según la respuesta clínica y la tolerabilidad, después de al menos 2 días, la dosis podrá aumentarse en incrementos de 200 mg/día, hasta la dosis máxima recomendada de 600 mg/día.

Uso en adultos, adolescentes y niños de 4 años o mayores que pesen 30 kg o más

Pacientes > 30 kg que no reciben valproato:

El tratamiento debe iniciarse con una dosis diaria de 400 mg. Según la respuesta clínica y la tolerabilidad, podrá aumentarse la dosis en incrementos de 400 mg/día, en días alternos, hasta la dosis máxima recomendada de la forma indicada en la siguiente tabla.

Rango de peso	30,0-50,0 kg	50,1-70,0 kg	≥ 70,1 kg
Dosis máxima recomendada	1.800 mg/día	2.400 mg/día	3.200 mg/día

Se han estudiado dosis de hasta 4.000 mg/día (en el rango de 30-50 kg) o 4.800 mg/día (en la categoría de más de 50 kg) en un número limitado de pacientes.

Pacientes > 30 kg que también reciben valproato:

El tratamiento debe iniciarse con una dosis diaria de 400 mg. Según la respuesta clínica y la tolerabilidad, podrá aumentarse la dosis en incrementos de 400 mg/día, en

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



días alternos, hasta la dosis máxima recomendada de la forma indicada en la siguiente tabla.

Rango de peso	30,0-50,0 kg	50,1-70,0 kg	≥ 70,1 kg
Dosis máxima recomendada	1.200 mg/día	1.600 mg/día	2.200 mg/día

Edad avanzada

Hay información limitada sobre el uso de rufinamida en pacientes de edad avanzada. No se requieren ajustes de la dosis en pacientes mayores de 65 años, ya que la farmacocinética de rufinamida no se ve alterada en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

Un ensayo realizado en pacientes con insuficiencia renal grave indicó que no se requieren ajustes de la dosis en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado el uso en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda precaución y un ajuste cuidadoso de la dosis en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Interrupción de rufinamida

Cuando se vaya a interrumpir el tratamiento con rufinamida, se debe hacer de forma gradual. En los ensayos clínicos, la interrupción del tratamiento con rufinamida se llevó a cabo reduciendo aproximadamente un 25 % de la dosis cada dos días.

En caso de olvidarse una o más dosis, será necesario aplicar un criterio clínico individualizado.

Los ensayos abiertos no controlados indican una eficacia a largo plazo sostenida, aunque no se ha realizado ningún ensayo controlado durante más de 3 meses.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de rufinamida en neonatos o lactantes y niños menores de 1 año. No se dispone de datos.

Forma de administración

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



Rufinamida se administra por vía oral. El comprimido se debe tomar con agua dos veces al día, una por la mañana y otra por la noche, en dos dosis iguales. Inovelon debe administrarse con alimentos. Si el paciente tiene dificultad para tragar los comprimidos, los puede triturar y tomarlos disueltos en medio vaso de agua. Como alternativa, use la ranura para dividirla en dos mitades iguales.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica / Uso Institucional

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 allegado mediante radicado No. 20181224634

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, 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 comprimido recubierto contiene 200 mg de rufinamida
Cada comprimido recubierto contiene 400 mg de rufinamida

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Indicaciones:

Inovelon está indicado como terapia coadyuvante en el tratamiento de las crisis asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut en pacientes de 1 año de edad o mayores.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a los derivados triazólicos o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Estado epiléptico

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



Se han observado casos de estado epiléptico durante el tratamiento con rufinamida en los estudios de desarrollo clínico mientras que no se ha observado ningún caso con placebo. Estos efectos adversos ocasionaron la interrupción del tratamiento con rufinamida en el 20 % de los casos. Si los pacientes desarrollan nuevos tipos de convulsiones y/o experimentan un aumento de la frecuencia de estado epiléptico que sea diferente de la situación basal del paciente, debe reevaluarse el balance beneficio- riesgo de la terapia.

Retirada de rufinamida

Rufinamida se debe interrumpir de forma gradual para reducir la posibilidad de convulsiones durante la retirada. En los ensayos clínicos, la interrupción se llevó a cabo reduciendo aproximadamente un 25 % de la dosis cada dos días. No hay datos suficientes sobre la interrupción de tratamientos antiepilépticos concomitantes, una vez alcanzado el control de las convulsiones con la adición de rufinamida.

Reacciones en el sistema nervioso central

El tratamiento con rufinamida se ha asociado con mareos, somnolencia, ataxia y trastornos de la marcha, lo que puede incrementar la aparición de caídas accidentales en esta población. Los pacientes y cuidadores deben tener precaución hasta que estén familiarizados con los posibles efectos de este medicamento.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han producido el síndrome de hipersensibilidad a antiepilépticos grave incluyendo DRESS (Reacción al Fármaco con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos) y síndrome de Stevens-Johnson asociado con la terapia con rufinamida. Los signos y los síntomas de este trastorno fueron diversos; sin embargo, los pacientes normalmente, aunque no de forma exclusiva, presentaron fiebre y erupción cutánea asociadas con afectación de otros órganos del sistema. Otras manifestaciones asociadas incluyeron linfadenopatía, anomalías en las pruebas de la función hepática y hematuria. Al tratarse de un trastorno que varía en su expresión pueden producirse otros signos y síntomas en los sistemas y órganos no citados aquí. Este síndrome de hipersensibilidad a antiepilépticos se asoció temporalmente al comienzo de la terapia con rufinamida y en la población pediátrica. Si se sospecha esta reacción, se debe interrumpir la administración de rufinamida y comenzar un

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



tratamiento alternativo. Todos los pacientes que desarrollen erupción cutánea mientras tomen rufinamida deben monitorizarse cuidadosamente.

Acortamiento del intervalo QT

En un estudio minucioso del efecto sobre el intervalo QT, rufinamida produjo un acortamiento del intervalo QTc proporcional a la concentración. Aunque se desconozcan el mecanismo subyacente y la relevancia para la seguridad de este hallazgo, los médicos deben seguir un criterio clínico cuando valoren la posible prescripción de rufinamida a pacientes que presenten un riesgo adicional de acortamiento del QTc (p. ej., síndrome de QT corto congénito o pacientes con una historia familiar de este tipo de síndrome).

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Inovelon. Los médicos deben intentar asegurar que se utilizan métodos anticonceptivos apropiados, y deben seguir un criterio clínico a la hora de valorar si los anticonceptivos orales o las dosis de los componentes de los anticonceptivos orales son adecuados en función de la situación clínica de cada paciente.

Lactosa

Inovelon contiene lactosa, por lo tanto los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Pensamientos suicidas

Se han notificado pensamientos y conductas suicidas en pacientes tratados con antiepilépticos en varias indicaciones. Asimismo, un metanálisis de ensayos aleatorizados y controlados con placebo de antiepilépticos ha demostrado un pequeño aumento en el riesgo de pensamientos y conductas suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo y los datos disponibles no descartan la posibilidad de un aumento del riesgo con Inovelon.

Por lo tanto, se debe vigilar a los pacientes por si presentan signos de pensamientos y conductas suicidas y considerar el tratamiento adecuado. Se debe informar a los pacientes (y cuidadores de los pacientes) que acudan al médico si aparecen signos de pensamientos o conductas suicidas.

Acta No. 01 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

El programa de desarrollo clínico ha incluido a más de 1.900 pacientes, con diferentes tipos de epilepsia, expuestos a rufinamida. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en general fueron cefalea, mareos, fatiga y somnolencia. Las reacciones adversas más frecuentes y notificadas con una incidencia mayor que con el placebo en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut fueron somnolencia y vómitos. Las reacciones adversas generalmente presentaron una gravedad de leve a moderada. La tasa de interrupción del tratamiento en el síndrome de Lennox-Gastaut debido a las reacciones adversas fue del 8,2 % para los pacientes que recibían rufinamida y del 0 % para los pacientes que recibían el placebo. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la interrupción en el grupo tratado con rufinamida fueron erupción cutánea y vómitos.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con una incidencia superior al placebo, durante los ensayos de doble ciego en el síndrome de Lennox-Gastaut o en la población global expuesta a rufinamida, se enumeran en la siguiente tabla por término preferente, clasificación de órganos del sistema y frecuencia de MedDRA.

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 $< 1/1.000$).

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones		Neumonía Gripe Nasofaringitis Infección de oído Sinusitis Rinitis		
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia Trastorno del		

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



		apetito Disminución del apetito		
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad Insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia* Cefalea Mareos*	Estado epiléptico* Convulsión Coordinación anormal* Nistagmo Hiperactividad psicomotora Temblores		
Trastornos oculares		Diplopía Visión borrosa		
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Epistaxis		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Vómitos	Dolor abdomen superior Estreñimiento Dispepsia Diarrea		
Trastornos hepatobiliares			Aumento de las enzimas hepáticas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea Acné		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Oligomenorrea		
Trastornos generales y	Fatiga	Trastorno de la marcha		

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



alteraciones en el lugar de administración				
Exploraciones complementarias		Disminución de peso		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Traumatismo craneal Contusión		

Información adicional sobre poblaciones especiales

Población pediátrica (de 1 a menos de 4 años)

En un ensayo abierto multicéntrico se comparó la adición de rufinamida con cualquier otro antiepiléptico, a elección del investigador, al tratamiento ya existente de 1 a 3 antiepilépticos en pacientes pediátricos de 1 a menos de 4 años con el síndrome de Lennox-Gastaut no controlado, de forma adecuada. 25 pacientes, de los cuales 10 sujetos tenían entre 1 y 2 años, recibieron rufinamida como tratamiento en asociación durante 24 semanas a una dosis de hasta 45 mg/kg/día, en 2 dosis divididas. Los acontecimientos adversos surgidos del tratamiento comunicados con más frecuencia en el grupo de tratamiento de rufinamida (ocurrieron en ≥ 10 % de los sujetos) fueron infección en las vías respiratorias altas y vómitos (28,0 % cada uno), neumonía y somnolencia (20,0 % cada uno), sinusitis, otitis media, diarrea, tos y pirexia (16,0 % cada uno), y bronquitis, estreñimiento, congestión nasal, exantema, irritabilidad y disminución del apetito (12,0 % cada uno). La frecuencia, el tipo y la gravedad de estas reacciones adversas fueron similares a las observadas en niños de 4 años y mayores, en adolescentes y adultos. No se identificó la caracterización de la edad en pacientes menores de 4 años en la base de datos de seguridad limitada debido al pequeño número de pacientes en el ensayo.

Interacciones:

Posibilidad de que otros medicamentos afecten a rufinamida

Otros antiepilépticos

Las concentraciones de rufinamida no están sujetas a cambios clínicamente relevantes al coadministrarse con antiepilépticos que se sabe que inducen enzimas.

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



En pacientes que estén en tratamiento con Inovelon y en los que se inicie la terapia con valproato, pueden producirse incrementos significativos en las concentraciones plasmáticas de rufinamida. Por lo tanto, debe considerarse una reducción de la dosis de Inovelon en pacientes que inicien la terapia con valproato.

La adición o interrupción de estos medicamentos o el ajuste de la dosis de estos medicamentos durante la terapia con rufinamida pueden requerir un ajuste de la dosis de rufinamida.

No se observan cambios significativos en la concentración de rufinamida tras la coadministración de lamotrigina, topiramato o benzodiazepinas.

Posibilidad de que rufinamida afecte a otros medicamentos

Otros antiepilépticos

Las interacciones farmacocinéticas entre rufinamida y otros antiepilépticos se han evaluado en pacientes epilépticos, utilizando modelos farmacocinéticos poblacionales. Rufinamida parece no tener ningún efecto clínicamente relevante sobre las concentraciones en estado estacionario de carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital, topiramato, fenitoína o valproato.

Anticonceptivos orales

La coadministración de rufinamida 800 mg dos veces al día junto con un anticonceptivo oral combinado (etinilestradiol 35 microgramos y noretisterona 1 mg) durante 14 días dio lugar a una reducción media del AUC₀₋₂₄ del etinilestradiol del 22 % y del AUC₀₋₂₄ de la noretisterona del 14 %. No se han realizado estudios con otros anticonceptivos orales o implantables. A las mujeres en edad fértil que utilicen anticonceptivos hormonales, se les aconseja el uso de un método anticonceptivo seguro y eficaz adicional.

Enzimas del citocromo P450

Rufinamida se metaboliza mediante hidrólisis y no se metaboliza de forma notable por las enzimas del citocromo P450. Además, rufinamida no inhibe la actividad de las enzimas del citocromo P450. Por lo tanto, es improbable que rufinamida produzca interacciones clínicamente significativas por la inhibición del sistema del citocromo P450. Se ha demostrado que rufinamida induce la

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



enzima CYP3A4 del citocromo P450, y por lo tanto puede reducir las concentraciones plasmáticas de las sustancias metabolizadas por esta enzima. El efecto fue de pequeño a moderado. La actividad media de CYP3A4, evaluada como el aclaramiento de triazolam, aumentó en un 55 % tras 11 días de tratamiento con 400 mg de rufinamida dos veces al día. La exposición de triazolam se redujo en un 36 %. Dosis de rufinamida más altas pueden dar lugar a una inducción más pronunciada. No se puede descartar la posibilidad de que rufinamida también pueda disminuir la exposición de sustancias metabolizadas por otras enzimas, o transportadas por proteínas transportadoras como la glucoproteína-P.

En los pacientes tratados con sustancias metabolizadas por el sistema enzimático CYP3A4, se recomienda una monitorización cuidadosa durante dos semanas al inicio del tratamiento con rufinamida o al finalizar el mismo, o después de cualquier cambio relevante en la dosis. Puede ser necesario considerar un ajuste de la dosis del medicamento administrado concomitantemente. Estas recomendaciones deben asimismo considerarse cuando se utilice rufinamida concomitantemente con sustancias con un margen terapéutico estrecho como warfarina y digoxina.

Un estudio de interacción específico en sujetos sanos no reveló ninguna influencia de rufinamida a una dosis de 400 mg dos veces al día sobre la farmacocinética de olanzapina, un sustrato de CYP1A2.

No hay datos disponibles sobre la interacción de rufinamida con alcohol.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con rufinamida deberá iniciarlo un médico especializado en pediatría o neurología con experiencia en el tratamiento de la epilepsia.

Posología

Uso en niños de entre un año y menos de cuatro años de edad

Pacientes que no reciben valproato:

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



El tratamiento se debe iniciar con una dosis de 10 mg/kg/día, administrada en dos dosis iguales con una diferencia aproximada de 12 horas. Según la respuesta clínica y la tolerabilidad, podrá aumentarse la dosis en incrementos de hasta 10 mg/kg/día cada tres días hasta llegar a la dosis objetivo de 45 mg/kg/día administrada en dos dosis iguales con una diferencia aproximada de 12 horas. Para esta población de pacientes, la dosis máxima recomendada es de 45 mg/kg/día.

Pacientes que reciben valproato:

Como el valproato disminuye significativamente el aclaramiento de rufinamida, en los pacientes a los que se administre valproato de forma conjunta se recomienda una dosis máxima más baja de Inovelon. El tratamiento se debe iniciar con una dosis de 10 mg/kg/día, administrada en dos dosis iguales con una diferencia aproximada de 12 horas. Según la respuesta clínica y la tolerabilidad, podrá aumentarse la dosis en incrementos de 10 mg/kg/día cada tres días hasta llegar a la dosis objetivo de 30 mg/kg/día, administrada en dos dosis iguales con una diferencia aproximada de 12 horas. Para esta población de pacientes, la dosis máxima recomendada es de 30 mg/kg/día.

Si no es posible llegar a la dosis calculada recomendada de Inovelon, entonces se debe administrar la dosis más cercana a un comprimido de 100 mg entero.

Uso en niños de cuatro años o más y pesen menos de 30 kg

Pacientes de < 30 kg que no reciben valproato:

El tratamiento debe iniciarse con una dosis diaria de 200 mg. Según la respuesta clínica y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse a incrementos de 200 mg/día cada tres días, hasta la dosis máxima recomendada de 1.000 mg/día.

Se han estudiado dosis de hasta 3.600 mg/día en un número limitado de pacientes.

Pacientes de < 30 kg que también reciban valproato:

Como el valproato disminuye significativamente el aclaramiento de rufinamida, en los pacientes de < 30 kg a los que se coadministre valproato se recomienda una dosis máxima más baja de Inovelon. El tratamiento debe iniciarse con una dosis diaria de 200 mg. Según la respuesta clínica y la tolerabilidad, después de

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



al menos 2 días, la dosis podrá aumentarse en incrementos de 200 mg/día, hasta la dosis máxima recomendada de 600 mg/día.

Uso en adultos, adolescentes y niños de 4 años o mayores que pesen 30 kg o más

Pacientes > 30 kg que no reciben valproato:

El tratamiento debe iniciarse con una dosis diaria de 400 mg. Según la respuesta clínica y la tolerabilidad, podrá aumentarse la dosis en incrementos de 400 mg/día, en días alternos, hasta la dosis máxima recomendada de la forma indicada en la siguiente tabla.

Rango de peso	30,0-50,0 kg	50,1-70,0 kg	≥ 70,1 kg
Dosis máxima recomendada	1.800 mg/día	2.400 mg/día	3.200 mg/día

Se han estudiado dosis de hasta 4.000 mg/día (en el rango de 30-50 kg) o 4.800 mg/día (en la categoría de más de 50 kg) en un número limitado de pacientes.

Pacientes > 30 kg que también reciben valproato:

El tratamiento debe iniciarse con una dosis diaria de 400 mg. Según la respuesta clínica y la tolerabilidad, podrá aumentarse la dosis en incrementos de 400 mg/día, en días alternos, hasta la dosis máxima recomendada de la forma indicada en la siguiente tabla.

Rango de peso	30,0-50,0 kg	50,1-70,0 kg	≥ 70,1 kg
Dosis máxima recomendada	1.200 mg/día	1.600 mg/día	2.200 mg/día

Edad avanzada

Hay información limitada sobre el uso de rufinamida en pacientes de edad avanzada. No se requieren ajustes de la dosis en pacientes mayores de 65 años, ya que la farmacocinética de rufinamida no se ve alterada en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

Un ensayo realizado en pacientes con insuficiencia renal grave indicó que no se requieren ajustes de la dosis en estos pacientes.



Insuficiencia hepática

No se ha estudiado el uso en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda precaución y un ajuste cuidadoso de la dosis en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Interrupción de rufinamida

Cuando se vaya a interrumpir el tratamiento con rufinamida, se debe hacer de forma gradual. En los ensayos clínicos, la interrupción del tratamiento con rufinamida se llevó a cabo reduciendo aproximadamente un 25 % de la dosis cada dos días.

En caso de olvidarse una o más dosis, será necesario aplicar un criterio clínico individualizado.

Los ensayos abiertos no controlados indican una eficacia a largo plazo sostenida, aunque no se ha realizado ningún ensayo controlado durante más de 3 meses.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de rufinamida en neonatos o lactantes y niños menores de 1 año. No se dispone de datos.

Forma de administración

Rufinamida se administra por vía oral. El comprimido se debe tomar con agua dos veces al día, una por la mañana y otra por la noche, en dos dosis iguales. Inovelon debe administrarse con alimentos. Si el paciente tiene dificultad para tragar los comprimidos, los puede triturar y tomarlos disueltos en medio vaso de agua. Como alternativa, use la ranura para dividirla en dos mitades iguales.

Condición de venta: Venta con fórmula médica / Uso Institucional

En cuanto al plan de gestión de riesgos, una vez revisada la versión 10.1 del PGR este se considera adecuado y sigue los lineamientos requeridos en el plan de Farmacovigilancia; los riesgos se encuentran claramente identificados. Se solicita allegar PSUR conforme al tiempo establecido. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia de cambios de seguridad que se presenten durante

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



el desarrollo del estudio propuesto post-comercialización y que afecten el perfil riesgo / beneficio del producto.

Norma farmacológica: 19.9.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 20181224634.

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.

3.1.1.3 ACOTIAMIDA

Expediente : 20153992
Radicado : 20181231510
Fecha : 13/11/2018
Interesado : Laboratorio Franco-Colombiano Lafrancol SAS

Composición:
Cada tableta contiene 100mg de Acotiamida

Forma farmacéutica:
Tableta

Indicaciones:
- Procinético
- Plenitud posprandial, distensión abdominal superior y saciedad temprana debido a dispepsia funcional

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad a la acotiamida o a cualquier excipiente de la tableta

Precauciones y advertencias:
No se ha demostrado su seguridad en menores de 18 años.

Acta No. 01 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

Debe administrarse con precaución en pacientes ancianos, con función hepática o renal disminuida.

En mujeres embarazadas o en etapa de lactancia, no se ha establecido la seguridad de acotiamida.

Insuficiencia hepática y/o renal: La dosis inicial no debe exceder 100 mg tres veces al día.

Reacciones adversas:

Diarrea, Estreñimiento, Náuseas, Vómitos, Erupción Cutánea y Urticaria

Interacciones:

La acotiamida acelera el vaciamiento gástrico, por lo que puede modificar la velocidad de absorción de algunos medicamentos. Debe tenerse en cuenta que el uso de anticolinérgicos; al tener un efecto antagonista, disminuye la acción de la acotiamida.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

Pacientes mayores de 18 años

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 para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos de la Comisión Revisora considera que, tratándose de un producto nuevo, el interesado debe allegar la información preclínica para el principio activo en especial lo relacionado con toxicología o justificar la no presentación de los mismos.

En cuanto a los estudios clínicos, la Sala solicita se justifique la validez de los resultados teniendo en cuenta el seguimiento por solo cuatro semanas con

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



cegamiento a las variables de eficacia tratándose de una enfermedad crónica con recidivas. Dado el corto periodo de medición de estas variables, puede suceder que no se capturen de manera apropiada los resultados del tratamiento y del placebo, lo que dificultaría la posterior extrapolación de estos resultados al uso en la vida real.

La Sala considera que adicional a lo anterior debe traer estudios de bioequivalencia de su propio producto con el producto innovador.

Finalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar plan de gestión del riesgos de acuerdo al perfil de seguridad del principio activo.

3.1.1.4 VOSEVI®

Expediente : 20154103
Radicado : 20181233319
Fecha : 14/11/2018
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).

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



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.

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.

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



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

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

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



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.

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

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



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

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

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



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 pueden 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

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C _{máx}	AUC	C _{mín}	
MEDICAMENTOS REDUCTORES DE LA ACIDEZ					
<i>Antiácidos</i>					
P. ej.: hidróxido de aluminio o magnesio; carbonato de calcio	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i>				Se recomienda dejar un intervalo de separación

Acta No. 01 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 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C _{máx}	AUC	C _{mín}	
(El aumento del pH gástrico reduce la solubilidad de velpatasvir)	↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				de 4 horas entre la administración del antiácido y la de Vosevi.
<i>Antagonistas de los receptores de H₂</i>					
Famotidina (40 mg en dosis única) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg en dosis única) ^c	<i>Observados:</i> Sofosbuvir	↔	↔		Los antagonistas de los receptores de H ₂ 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.
Famotidina administrada simultáneamente con Vosevi	Velpatasvir	↔	↔		
Cimetidina ^d Nizatidina ^d Ranitidina ^d (El aumento del pH gástrico reduce la solubilidad de velpatasvir)	Voxilaprevir	↔	↔		

Acta No. 01 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 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C _{máx}	AUC	C _{mín}	
Famotidina (40 mg en dosis única) + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400/100/ 100 mg en dosis única) ^c Famotidina administrada 12 horas antes que Vosevi (El aumento del pH gástrico reduce la solubilidad de velpatasvir)	<i>Observados:</i> Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔		
	Voxilaprevir	↔	↔		

Acta No. 01 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 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C _{máx}	AUC	C _{mín}	
<i>Inhibidores de la bomba de protones</i>					
Omeprazol (20 mg una vez al día) + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400/100/100 mg en una sola dosis) ^c Omeprazol administrado 2 horas antes que Vosevi Lansoprazol ^d Rabeprazol ^d Pantoprazol ^d Esomeprazol ^d (El aumento del pH gástrico reduce la solubilidad de velpatasvir)	<i>Observados:</i> Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,65 , 0,91)	↓ 0,73 (0,67 , 0,79)		Los inhibidores de la bomba de protones pueden administrarse con Vosevi en una dosis que no supere a la equivalente a omeprazol 20 mg.
	Velpatasvir	↓ 0,43 (0,38 , 0,49)	↓ 0,46 (0,41 , 0,52)		
	Voxilaprevir	↓ 0,76 (0,69 , 0,85)	↔		
Omeprazol (20 mg una vez al día) + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400/100/100 mg en una sola dosis) ^c Omeprazol administrado 4 horas después que Vosevi (El aumento del pH gástrico reduce la solubilidad de velpatasvir)	<i>Observados:</i> Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,49 (0,43 , 0,55)	↓ 0,49 (0,43 , 0,55)		
	Voxilaprevir	↔	↔		

Acta No. 01 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 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C _{máx}	AUC	C _{mín}	
ANTIARRÍTMICOS					
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) ^e + 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. 01 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 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi		
	Activo	C _{máx}	AUC	C _{mín}			
ANTICOAGULANTES							
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) ^f (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 <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="text-align: center;">↑ 2,87 (2,61 , 3,15)</td> <td style="text-align: center;">↑ 2,61 (2,41 , 2,82)</td> </tr> </table>				↑ 2,87 (2,61 , 3,15)	↑ 2,61 (2,41 , 2,82)	Vosevi está contraindicado con dabigatrán etexilato (ver sección 4.3).
↑ 2,87 (2,61 , 3,15)	↑ 2,61 (2,41 , 2,82)						
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.		



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C _{máx}	AUC	C _{mín}	
ANTIÉPILÉPTICOS					
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).
ANTIFÚNGICOS					
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) ^f	No se ha estudiado el efecto sobre la exposición del ketoconazol. <i>Previsto:</i> ↔ Ketoconazol				
Itraconazol ^d Posaconazol ^d Isavuconazol ^d (Inhibición de la gpP y de la CYP3A)	<i>Observados:</i> Velpatasvir	↑ 1,29 (1,02 , 1,64)	↑ 1,71 (1,35 , 2,18)		
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) ^f	<i>Observados:</i> Voxilaprevir	↔	↑ 1,84 (1,66 , 2,03)		

Acta No. 01 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 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C _{máx}	AUC	C _{mín}	
ANTIMICOBACTERIANOS					
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) ^f	<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) ^f	Voxilaprevir	↑ 11,1 0 (8,23 , 14,9 8)	↑ 7,91 (6,20 , 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) ^f	<i>Observados:</i> Sofosbuvir	↓ 0,23 (0,19 , 0,29)	↓ 0,28 (0,24 , 0,32)		
Rifampicina (600 mg una vez al día) + velpatasvir (100 mg en una sola dosis) ^f	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) ^f	Voxilaprevir	↔	↓ 0,27 (0,23 ,		

Acta No. 01 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 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C _{máx}	AUC	C _{mín}	
			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).
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA					
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 (ver sección 4.4).				
Efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxilo fumarato (600/200/300 mg una vez al día) ^g + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^{f, h} (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 (1,14 , 1,67)	↔			

Acta No. 01 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 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C _{máx}	AUC	C _{mín}	
	Velpatasvir	↓ 0,53 (0,43 , 0,64)	↓ 0,47 (0,39 , 0,57)	↓ 0,43 (0,3 , 0,52)	
Emtricitabina/rilpivirina/ tenofovir alafenamida (200/25/25 mg una vez al día) ⁱ + sofosbuvir/velpatasvir/voxicilaprevir (400/100/100 mg una vez al día) + voxicilaprevir (100 mg una vez al día) ^f	<i>Observados:</i> Rilpivirina	↔	↔	↔	No es preciso ajustar la dosis de Vosevi ni la de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamida.
	Sofosbuvir	↔	↔	↔	
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
	Voxicilaprevir	↔	↔	↔	
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VIH					
Atazanavir potenciado con ritonavir (300 + 100 mg en una sola dosis) + sofosbuvir/velpatasvir/voxicilaprevir (400/100/100 mg en una sola dosis) ^f (Inhibición de la P701B, la gp120 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 voxicilaprevir. 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)		
	Voxicilaprevir	↑ 4,42 (3,65 , 5,35)	↑ 4,31 (3,76 , 4,93)		
Darunavir potenciado con ritonavir (800 + 100 mg una vez al día) +	<i>Observados:</i> Darunavir	↔	↔	↓	No es preciso ajustar la dosis de Vosevi, de

Acta No. 01 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 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C _{máx}	AUC	C _{mín}	
emtricitabina/ tenofovir disoproxilo fumarato (200/300 mg una vez al día) ^k + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg una vez al día) + voxilaprevir (100 mg una vez al día) ^f (Inhibición de la PTAO1B, la gpP y la CYP3A)				0,66 (0,58, 0,74)	darunavir (potenciado con ritonavir) ni de emtricitabina/tenofovir disoproxilo 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)	
	Lopinavir (Inhibición de la PTAO1B)	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↔ Lopinavir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↑ Voxilaprevir			

Acta No. 01 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 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C _{máx}	AUC	C _{mín}	
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA INTEGRASA					
Raltegravir (400 mg dos veces al día) ^l + emtricitabina/ tenofovir disoproxilo fumarato (200/300 mg una vez al día) ^k + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^{f, h}	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	↔	↔	↓ 0,79 (0,4 2, 1,48)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	

Acta No. 01 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 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C _{máx}	AUC	C _{mín}	
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida fumarato (150/150/200/10 mg una vez al día)^m + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg una vez al día) + voxilaprevir (100 mg una vez al día)^f (Inhibición de la PTAO1B, la gpP/PRCM y la CYP3A)	Observados: Elvitegravir	↔	↔	↑ 1,32 (1,17, 1,49)	No es preciso ajustar la dosis de Vosevi ni la de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida fumarato.
	Cobicistat	↔	↑ 1,50 (1,44, 1,58)	↑ 3,50 (3,01, 4,07)	
	Tenofovir	↓ 0,79 (0,68, 0,92)	↔		
	Sofosbuvir	↑ 1,27 (1,09, 1,48)	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1,46 (1,30, 1,64)	
	Voxilaprevir	↑ 1,92 (1,63, 2,26)	↑ 2,71 (2,30, 3,19)	↑ 4,50 (3,68, 5,50)	
Dolutegravir (50 mg una vez al día) + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^h	Solo se ha estudiado la interacción con sofosbuvir/velpatasvir Previsto: ↔ Voxilaprevir				No es preciso ajustar la dosis de Vosevi ni la de dolutegravir.

Acta No. 01 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

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C _{máx}	AUC	C _{mín}	
	<i>Observados:</i>				
	Dolutegravir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	

Acta No. 01 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
(t) 2948700
www.invima.gov.co





Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C _{máx}	AUC	C _{mín}	
SUPLEMENTOS A BASE DE PLANTAS					
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).
INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA					
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) ^f (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) ^f (Inhibición de PTAO1B)	<i>Observados:</i> Pravastatina	↑ 1,89 (1,53 , 2,34)	↑ 2,16 (1,79 , 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

Acta No. 01 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

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C _{máx}	AUC	C _{mín}	
					administración concomitante con Vosevi.

Acta No. 01 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
(t) 2948700
www.invima.gov.co





Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C _{máx}	AUC	C _{mín}	
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS					
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) ^f	<i>Observados:</i> R-metadona	↔	↔	↔	
	S-metadona	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,30 (1,00 , 1,69)		
INMUNODEPRESORES					
Ciclosporina (600 mg en una sola dosis) ^f + sofosbuvir (400 mg en una sola dosis) ^e (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) ^e + velpatasvir (100 mg en una sola dosis) ^f	Ciclosporina	↔	↓ 0.88 (0.78 , 1.0)		
	Velpatasvir	↑ 1.56 (1,22 , 2,01)	↑ 2.03 (1,51 , 2,71)		
Ciclosporina (600 mg en una sola dosis) ^e + voxilaprevir (100 mg en una sola dosis) ^f	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.				No es preciso ajustar la dosis de Vosevi ni la de tacrólimus.

Acta No. 01 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 %) ^{a,b}				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C _{máx}	AUC	C _{mín}	
	<i>Previsto:</i> ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				
Tacrólimus (5 mg en una sola dosis) ^e + sofosbuvir (400 mg en una sola dosis) ^f	<i>Observados:</i> Tacrólimus	↓ 0,73 (0,59 , 0,90)	↑ 1,09 (0,84 , 1,40)		
	Sofosbuvir	↓ 0,97 (0,65 , 1,43)	↑ 1,13 (0,81 , 1,57)		
ANTICONCEPTIVOS ORALES					
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) ^f	<i>Observados:</i> Norelgesto mina	↔	↔	↔	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	↔	↔	↔	
ESTIMULANTES					
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.

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



- 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.
- 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

Acta No. 01 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 m²) 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

Acta No. 01 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
- Inserto versión CO-JUN18-EU-JUL17
- Información para prescribir versión CO-JUN18-EU-JUL17
- Solicitud de protección de datos no divulgados voxilaprevir según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002

CONCEPTO: La Sala considera que el interesado debe justificar la relevancia clínica de disminuir el tratamiento en 4 semanas en pacientes no tratados previamente con antivirales de acción directa sin cirrosis, e igualmente, en pacientes con cirrosis compensada y genotipo 3. Adicionalmente, a la Sala le preocupa el uso de una terapia triple sin ganancias en eficacia con respecto al tratamiento dual, frente a la posibilidad de limitar opciones de tratamiento en caso de resistencia a la terapia dual.

El interesado debe allegar carta de autorización del titular de la protección de datos, para uso de la información no divulgada, la cual será utilizada directa o indirectamente en el trámite de la de referencia.

Así mismo, la Sala no 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 estructuralmente similar a productos como grazoprevir.

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



3.1.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.1.2.1 ULTOMIRIS™ 300 mg CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSION

Expediente : 20153253
Radicado : 20181220259
Fecha : 25/10/2018
Interesado : Alexion Pharma Colombia S.A.S
Fabricante : Alexion Pharma International Operations Unlimited Company

Composición:
Cada mL contiene 10mg de Ravulizumab

Forma farmacéutica:
Concentrado para solución para infusión.

Indicaciones:
Ultomiris™ está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad a ravulizumab o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:
Infecciones meningocócicas serias
Debido a su mecanismo de acción, el uso de Ultomiris™ aumenta la susceptibilidad del paciente a la infección/sepsis meningocócica (*Neisseria meningitidis*). Puede presentarse enfermedad meningocócica debido a cualquier serotipo. Para reducir el riesgo de infección, todos los pacientes deben ser vacunados contra las infecciones meningocócicas antes, o al momento de iniciar Ultomiris™. Los pacientes que inicien tratamiento con Ultomiris™ antes de 2 semanas después de haber recibido la vacuna meningocócica, deben recibir tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. Se recomienda la utilización de vacunas contra slos serotipos A, C, Y, W135 y B cuando estén disponibles, para prevenir los serotipos meningocócicos patógenos más comunes. Los pacientes deben vacunarse

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



o revacunarse de acuerdo con las directrices nacionales vigentes sobre el uso de la vacuna.

La vacunación puede no ser suficiente para prevenir la infección meningocócica. Se debe considerar la guía oficial para el uso adecuado de los agentes antibacterianos. Se han reportado casos de infecciones/sepsis meningocócicas graves o fatales en pacientes tratados con otros inhibidores del complemento terminal. Todos los pacientes deben ser monitorizados por signos tempranos de infección y sepsis meningocócica, evaluarlos inmediatamente si se sospecha de infección y tratarlos con antibióticos adecuados. Los pacientes deben ser informados sobre estos signos y síntomas y de los pasos que deben tomar para buscar atención médica de inmediato. Los médicos deben suministrar a los pacientes un folleto informativo del paciente y una tarjeta de seguridad del paciente (vea el Inserto del Empaque para su descripción).

Vacunación

La vacunación puede activar aún más el complemento. Como resultado, los pacientes con enfermedades mediadas por el complemento, incluyendo HPN, pueden experimentar aumento en los signos y síntomas de su enfermedad subyacente, tales como hemólisis. Por lo tanto se debe monitorizar de cerca a todos los pacientes por síntomas de la enfermedad después de la vacuna recomendada.

Otras infecciones sistémicas

La terapia con Ultomiris™ debe administrarse con precaución en los pacientes con infecciones sistémicas activas. Ultomiris™ bloquea la activación del complemento terminal; por lo tanto los pacientes pueden tener una mayor susceptibilidad a las infecciones, especialmente a las infecciones causadas por la especie *Neisseria*.

Debe entregarse a los pacientes la información del Folleto de Información del Paciente para que conozcan mejor las posibles infecciones graves y los signos y síntomas pertinentes.

Reacciones a la Infusión

La administración de Ultomiris™ puede resultar en reacciones a la infusión. En los estudios clínicos, algunos pacientes con HPN experimentaron reacciones a la infusión de gravedades leves y transitorias (p.ej., lumbago y dolor relacionado con la infusión). Estas reacciones no requirieron la interrupción de Ultomiris™.

Inmunogenicidad

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



El tratamiento con cualquier proteína terapéutica puede inducir una respuesta inmune. En los estudios en pacientes con HPN (N = 261), solo se reportó 1 (0.38%) con anticuerpo anti- medicamento surgido del tratamiento con Ultomiris™. Este anticuerpo anti- medicamento fue de naturaleza transitoria, de títulos bajos y no estuvo correlacionado con la respuesta clínica o los eventos adversos.

Descontinuación del Tratamiento

Si los pacientes con HPN descontinúan el tratamiento con Ultomiris™, deberán ser monitorizados de cerca por signos y síntomas de hemólisis, identificada por una LDH elevada, junto con una súbita disminución en el tamaño del clon de HPN o la hemoglobina, o por la reaparición de síntomas tales como fatiga, hemoglobinuria, dolor abdominal, falta de aliento (disnea), evento adverso vascular mayor (incluyendo trombosis), disfagia, o disfunción eréctil. Todos los pacientes que suspendan Ultomiris™ deben ser monitorizados durante al menos 16 semanas para detectar hemólisis y otras reacciones. Si se presentan signos y síntomas de hemólisis después de la interrupción, incluyendo LDH elevada, considere reiniciar el tratamiento con Ultomiris™.

Excipientes

Este medicamento contiene 5 mmol de sodio por vial. Esto debe ser tenido en cuenta por los pacientes que reciben dietas con control de sodio.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Los datos abajo mencionados reflejan la exposición de 261 pacientes con HPN quienes recibieron Ultomiris™ y que representan 177 años paciente.

La reacción adversa al medicamento más frecuente fue cefalea. Las reacciones adversas más graves en los pacientes en los estudios clínicos fueron la infección meningocócica y la sepsis meningocócica.

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 2 suministra las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos. Las reacciones adversas reportadas muy frecuentemente ($\geq 1/10$) frecuentemente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) o con poca frecuencia ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$) con Ultomiris™ se listan por sistema órgano clase y término preferido. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden descendente de gravedad.

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



Tabla 2: Reacciones Adversas Reportadas en 261 Pacientes con HPN en los Estudios Clínicos

Sistema Órgano Clase MedDRA	Muy frecuente ($\geq 1/10$);	Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior, Nasofaringitis		Infección meningocócica, Sepsis meningocócica
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareo	
Trastornos gastrointestinales		Vómito, Náusea, Diarrea, Dolor abdominal, Dispepsia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Sarpullido, Prurito	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Dolor de espalda, Artralgia, Mialgia, Espasmos musculares	
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Pirexia, Enfermedad Griposa, Fatiga, Escalofríos, Astenia	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En todos los estudios clínicos, incluyendo los estudios clínicos de HPN, la reacción adversa más grave con Ultomiris™ fue la infección/sepsis meningocócica. Las infecciones meningocócicas en los pacientes tratados con Ultomiris™ se presentaron como sepsis meningocócica. Los pacientes deben ser informados de los signos y



síntomas de septicemia meningocócica y deben ser advertidos de buscar inmediata atención médica.

Reporte de sospecha de reacciones adversas

Es importante reportar la sospecha de reacciones adversas después de la autorización del producto medicinal. Esto permite la monitorización continua del balance riesgo/ beneficio del producto medicinal. A los profesionales de la salud se les pide reportar cualquier sospecha de reacciones adversas.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción.

Vía de administración:

Intravenosa – IV

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Pacientes adultos con HPN

El régimen de dosis recomendado para pacientes adultos (≥ 18 años de edad) con HPN consiste de una dosis de carga seguida de dosis de mantenimiento, administradas mediante infusión intravenosa. Las dosis a administrar se basan en el peso corporal del paciente, como lo muestra la Tabla 1. Las dosis de mantenimiento deben administrarse a un intervalo de una vez cada 8 semanas, comenzando 2 semanas después de la administración de la dosis de carga. Se permite una variación ocasional en el programa de la dosis de ± 7 días desde el día programado para la infusión (exceptuando la primera dosis de mantenimiento de Ultomiris™), pero la siguiente dosis debe administrarse de acuerdo con el programa original.

En el caso de los pacientes que cambian de Soliris® a Ultomiris™, la dosis de carga de Ultomiris™ debe administrarse 2 semanas después de la última infusión de Soliris, y luego se administran las dosis de mantenimiento una vez cada 8 semanas, comenzando 2 semanas después la administración de la dosis de carga, como lo muestra la Tabla 1.

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



Tabla 1: Régimen de dosis Ultomiris™ basado en el peso

Rango de peso corporal (kg)	Dosis de carga (mg)	Dosis de mantenimiento (mg)
≥ 40 a < 60	2400	3000
≥ 60 a < 100	2700	3300
≥ 100	3000	3600

La HPN es una enfermedad crónica; se recomienda que el tratamiento con Ultomiris™ continúe durante toda la vida del paciente.

Población Pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ultomiris™ en niños con HPN de 0 a <18 años de edad. No existen datos disponibles.

Pacientes Geriátricos (> 65 años de edad)

Ultomiris™ puede administrarse a pacientes con HPN de 65 años de edad o más. No existe evidencia que indique la necesidad de precauciones especiales para el tratamiento de la población geriátrica.

Pacientes con Anemia Aplásica

Ultomiris™ puede administrarse a pacientes con HPN tratados con medicamentos concomitantes para anemia aplásica (incluyendo terapias inmunosupresoras). No existe evidencia que indique la necesidad de precauciones especiales para el tratamiento de pacientes con anemia aplásica.

Insuficiencia Renal y Hepática

No se han llevado a cabo estudios que examinen los efectos de la insuficiencia renal o hepática. No existe evidencia de necesidad de ajustes en la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Método de administración

Ultomiris™ debe diluirse a una concentración final de 5 mg/mL. Solo para infusión intravenosa. Debe administrarse a través de un filtro de 0.22 µm.

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



No administrar mediante inyección intravenosa, ni mediante inyección en bolo.

Para las instrucciones de dilución y tasas de infusión del medicamento antes de la administración.

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 allegado mediante radicado No. 20181220259
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181220259

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.

3.1.2.2. TREMFYA

Expediente : 20154065
Radicado : 20181232591
Fecha : 14/11/2018
Interesado : Janssen Cilag S.A.
Fabricante : Cilag AG

Composición:

Cada jeringa prellenada de 1 mL contiene 100mg de Guselkumab

Forma farmacéutica:

Solución inyectable

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



Indicaciones:

Tratamiento alternativo en el tratamiento de psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica o fototerapia que no son respondedores o tolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes.
Infecciones activas clínicamente importantes (por ejemplo, tuberculosis activa).

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones

Infecciones

Tremfya™ puede aumentar el riesgo de infección. En ensayos clínicos ocurrieron infecciones en 23% de los sujetos del grupo Tremfya™ versus 21% de los sujetos en el grupo placebo durante 16 semanas de tratamiento. La tasa de infecciones serias para el grupo Tremfya™ y el grupo placebo fue $\leq 0.2\%$. El tratamiento con Tremfya™ no se debe iniciar en pacientes con una infección activa clínicamente importante hasta que la infección remita o sea tratada adecuadamente.

Instruir a los pacientes tratados con Tremfya™ para que acudan al médico si aparecen signos o síntomas de infección crónica o aguda clínicamente importante. Si un paciente desarrolla una infección clínicamente importante o seria o no está respondiendo a la terapia estándar, monitoree cercanamente al paciente y suspenda Tremfya™ hasta que la infección remita.

Evaluación previa al tratamiento de la tuberculosis

En estudios clínicos, los sujetos con tuberculosis (TB) latente que fueron tratados simultáneamente con Tremfya™ y profilaxis apropiada de la TB no desarrollaron TB. Evalúe los pacientes para infección de TB antes de iniciar el tratamiento con Tremfya™. Inicie el tratamiento de la TB latente antes de administrar Tremfya™. Los pacientes que reciben Tremfya™ deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de TB activa durante y después del tratamiento. No administre Tremfya™ a pacientes con infección de TB activa. Considere la terapia antituberculosa antes de iniciar Tremfya™ en pacientes con antecedentes de TB latente o activa en los que no se pueda confirmar un curso adecuado de tratamiento.

Inmunizaciones

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



Antes de iniciar la terapia con Tremfya™, considere la posibilidad de completar todas las inmunizaciones apropiadas para la edad de acuerdo con los lineamientos de inmunización actuales. Evite el uso de vacunas vivas en pacientes tratados con Tremfya™. No se dispone de datos sobre la respuesta a las vacunas vivas o inactivadas.

Reacciones adversas:

Reacciones Adversas

En esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que razonablemente se consideraron asociados causalmente con el uso de TREMFYA™ con base en la evaluación exhaustiva de la información disponible sobre eventos adversos. Una relación causal con TREMFYA™ no se puede establecer de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los ensayos clínicos se realizan a condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Experiencia en Estudios Clínicos en Pacientes Adultos con Psoriasis

El perfil de seguridad de TREMFYA™ en sujetos con psoriasis en placa moderada a severa se basa en los datos de los estudios Fase 2 (PSO2001) y Fase 3 (VOYAGE 1, VOYAGE 2, NAVIGATE). De los 1748 pacientes tratados con TREMFYA™, 1393 sujetos fueron expuestos durante al menos 6 meses (24 semanas) y 728 sujetos fueron expuestos durante al menos 1 año (es decir, tratados hasta la Semana 48). La mayoría de los sujetos (n = 1583) recibieron un régimen de dosificación de 100 mg de TREMFYA™ como inyección subcutánea cada 8 semanas.

Reacciones Adversas

Las reacciones adversas al Tremfya™ se presentan en la Tabla 1. La frecuencia de reacciones adversas refleja el tratamiento con TREMFYA™ 100 mg administrado por vía subcutánea en 823 sujetos con psoriasis en placa moderada a severa en el período de 16 semanas controlado con placebo de VOYAGE 1 y VOYAGE 2. Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan dentro de las clases de sistemas y órganos designadas en orden de frecuencia decreciente, usando la siguiente convención:

Muy frecuentes	(≥1/10)
Comunes (frecuentes)	(≥1/100; <1/10)

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



Poco frecuentes (infrecuentes) ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$)
Raros ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$)

Tabla 1: Resumen de Reacciones Adversas en Estudios Clínicos

Infecciones e infestaciones	Frecuente: gastroenteritis
Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración	Frecuente: eritema en el sitio de la inyección Poco frecuente: dolor en el sitio de la inyección

Gastroenteritis

En Voyage 1 y Voyage 2, durante el período controlado con placebo, se reportó gastroenteritis con más frecuencia en el grupo tratado con Tremfya™ (1.1%) que en el grupo placebo (0.7%). Los eventos adversos de gastroenteritis fueron no serios y no condujeron a la discontinuación de TREMFYA™ hasta la semana 48.

Reacciones en el sitio de la inyección

En Voyage 1 y Voyage 2 hasta la semana 48, 0.7% de las inyecciones de TREMFYA™ y 0.3% de las inyecciones de placebo se asociaron con reacciones en el sitio de la inyección. Los eventos adversos de eritema en el sitio de la inyección y dolor en el sitio de la inyección fueron todos de intensidad leve a moderada, ninguno fue serio y ninguno produjo la discontinuación de TREMFYA™.

Interacciones:

Interacciones

Interacciones con sustratos de CYP450

Un estudio in vitro utilizando hepatocitos humanos demostró que la IL-23 no alteró la actividad de las enzimas del CYP450 humano (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4). Estos resultados sugieren que no hay necesidad de ajustes de las dosis para los sustratos de CYP450.

Vacunas vivas/agentes infecciosos terapéuticos

No se debe administrar vacunas vivas mientras un paciente está sometido a la terapia con Tremfya™ (ver Advertencias y Precauciones - Inmunización).

Acta No. 01 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

Vía de administración:
Administración subcutánea (SC)

Dosificación y Grupo etario:
Dosis - Adultos (18 años o más)
Tremfya™ se administra por inyección subcutánea.
Psoriasis en placa

La dosis recomendada de Tremfya™ es de 100 mg administrados en inyección subcutánea a la semana 0, semana 4 y cada 8 semanas de aquí en adelante

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
- Protección de datos de la información no divulgada bajo el decreto 2085 de 2002
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181232591
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181232591

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 en cuanto al plan de gestión de riesgos:

- **Incluir como riesgo Identificado Importante, reacciones de hipersensibilidad serías, según lo descrito en PBRER**
- **Incluir en riesgos potenciales importantes: Eventos adversos cardiovasculares mayores. (major adverse cardiovascular events[MACE]).**

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



- **Incluir el plan de farmacovigilancia y las medidas de minimización para el mismo.**

3.1.2.3 SKYRIZI

Expediente : 20154172
Radicado : 20181234143
Fecha : 15/11/2018
Interesado : Abbvie S.A.S
Fabricante : Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

Composición: Cada mL contiene 90mg de Risankizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: SKYRIZI está indicado para el tratamiento de psoriasis en placas de moderada a severa en adultos.

Contraindicaciones: Ninguna

Precauciones y advertencias:

Con el fin de mejorar la trazabilidad de productos medicinales biológicos, debe registrarse claramente el nombre y número de lote del producto administrado.

5.1 Infecciones

SKYRIZI puede aumentar el riesgo de infecciones.

En pacientes con una infección crónica o historial de infección recurrente, los riesgos y beneficios deben considerarse antes de prescribir SKYRIZI. Se debe indicar a los pacientes que consulten a su médico si aparecen signos o síntomas de una infección de importancia clínica. Si un paciente desarrolla ese tipo de infección o no está respondiendo a la terapia estándar para la infección, se debe supervisar cuidadosamente al paciente y SKYRIZI no se debe administrar hasta que se resuelva la infección.

Tuberculosis



En todos los estudios clínicos de psoriasis en fase III, de los 72 individuos con tuberculosis (TB) latente que se trataron simultáneamente con SKYRIZI y profilaxis adecuada de TB durante los estudios, ninguno desarrolló TB activa durante un seguimiento promedio de 61 semanas en risankizumab. En pacientes con TB latente, considere la terapia anti-TB antes de iniciar SKYRIZI. SKYRIZI no se debe administrar a pacientes con TB activa.

De los 31 sujetos del estudio IMMANCE con tuberculosis latente (TB) que no recibieron profilaxis durante el estudio, ninguno desarrolló TB activa durante un promedio de seguimiento de 55 semanas en risankizumab.

5.2 Inmunizaciones

Antes de iniciar la terapia con SKYRIZI, se debe considerar completar todas las inmunizaciones adecuadas según las guías de inmunización actuales. SKYRIZI no se debe utilizar con vacunas vivas. No hay datos disponibles sobre la respuesta a vacunas vivas ni inactivas.

En 270 pacientes que cambiaron de adalimumab a SKYRIZI sin un periodo de reposo farmacológico, el perfil de seguridad fue similar al de los pacientes que iniciaron tratamiento con SKYRIZI después del reposo farmacológico de cualquier terapia sistémica anterior.

Reacciones adversas:

Experiencia en ensayos clínicos

Un total de 2234 sujetos recibieron SKYRIZI en estudios de desarrollo clínico para psoriasis en placas, que representaban 2167 años-sujeto de exposición. De estos, 1208 sujetos con psoriasis recibieron tratamiento con SKYRIZI durante por lo menos un año.

Los datos de los estudios controlados con placebo y con comparador activo se agruparon para evaluar la seguridad de SKYRIZI por hasta 16 semanas. En total, se evaluaron 1306 sujetos en el grupo con SKYRIZI de 150 mg. Ocurrieron eventos adversos serios en el 2.4 % de los sujetos en el grupo con SKYRIZI (9.9 eventos por cada 100 años-sujeto) en comparación con el 4.0 % en el grupo placebo (17.4 eventos por cada 100 años-sujeto), el 5.0 % en el grupo con ustekinumab (18.4 eventos por cada 100 años-sujeto) y 3.0 % en el grupo con adalimumab (14.7 eventos por cada 100 años-sujeto).

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



Las reacciones adversas de SKYRIZI a partir de estudios clínicos (tabla 1) se enuncian según la clasificación de órganos y sistemas MedDRA y se basan en la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); poco frecuente ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$) y muy poco frecuente ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1. Lista de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuente	Infecciones de las vías respiratorias superiores ^a
	Frecuente	Tiñas ^b
	Infrecuente	Foliculitis
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Dolor de cabeza ^c
Trastornos generales y afecciones del sitio de inyección	Frecuente	Fatiga ^d Reacciones en el sitio de inyección ^e

^a Incluye: infección de las vías respiratorias (viral, bacteriana o inespecífica), sinusitis (incluye aguda), rinitis, nasofaringitis, faringitis (incluye viral), amigdalitis
^b Incluye: tiña del pie, tiña inguinal, tiña corporal, tiña versicolor, tiña de la mano
^c Incluye: dolor de cabeza, dolor de cabeza tensional, dolor de cabeza sinusal
^d Incluye: fatiga, astenia
^e Incluye: moretones en el sitio de inyección, eritema, hematoma, hemorragia, irritación, dolor, prurito, reacción, hinchazón

La reacción adversa que ocurrió en $< 1\%$ pero $> 0.1\%$ de los sujetos en el grupo con SKYRIZI y a una tasa mayor que en el grupo con placebo hasta la semana 16 fue foliculitis.

Reacciones adversas específicas

Infecciones

En las primeras 16 semanas, ocurrieron infecciones en un 22.1 % del grupo con SKYRIZI (90.8 eventos por cada 100 pacientes-año) en comparación con 14.7 % del grupo placebo (56.5 eventos por cada 100 pacientes-año), 20.9 % del grupo con ustekinumab (87.0 eventos por cada 100 pacientes-año) y 24.3 % del grupo con



adalimumab (104.2 eventos por cada 100 pacientes-año). La mayoría de los casos fue de severidad no seria o leve a moderada y no condujeron a la interrupción de SKYRIZI.

Durante todo el programa de psoriasis, incluida la exposición a largo plazo a SKYRIZI, la tasa de infecciones (75.5 eventos por cada 100 pacientes-año) fue similar a la observada durante las primeras 16 semanas de tratamiento.

Seguridad a largo plazo

Hasta la semana 52, la frecuencia de las reacciones adversas fue similar al perfil de seguridad observado durante las primeras 16 semanas de tratamiento. Hasta la semana 52, las tasas ajustadas de exposición de eventos adversos serios por cada 100 pacientes-año fue de 9.4 para sujetos tratados con SKYRIZI y 10.9 para aquellos tratados con ustekinumab. Para aquellos sujetos expuestos a un máximo de 77 semanas de SKYRIZI, no se identificaron reacciones adversas nuevas en comparación con las primeras 16 semanas de tratamiento.

Interacciones:

No se espera que Skyrizi experimente metabolismo por parte de enzimas hepáticas o eliminación renal. No se esperan interacciones medicamentosas entre Skyrizi e inhibidores/inductores de enzimas metabolizadoras de medicamentos.

Con base en los resultados de un estudio de interacción medicamentosa en sujetos con psoriasis en placas y análisis farmacocinéticos poblacionales, risankizumab no causaría ni sufriría el impacto de interacciones medicamentosas.

No es necesario ajustar la dosis cuando se administran simultáneamente risankizumab y sustratos del citocromo P450

Vía de administración:

Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología recomendada

La dosis recomendada es 150 mg (dos inyecciones de 75 mg) administrada mediante inyección subcutánea en la semana 0, semana 4 y cada 12 semanas a partir de entonces.

Dosis olvidada

Acta No. 01 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

Si olvida una dosis, adminístrela tan pronto como sea posible. A partir de entonces, reanude la dosificación en el momento programado habitual.

Dosificación en poblaciones especiales

Pediátricos

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de SKYRIZI en pacientes pediátricos menores de 18 años.

Geriátricos

No se requiere ajuste de la dosis.

Disfunción renal o hepática

No se realizaron estudios específicos para evaluar el efecto de la disfunción hepática o renal sobre la farmacocinética de SKYRIZI. Por lo general, se espera que estas condiciones no tengan un impacto significativo en la farmacocinética de anticuerpos monoclonales y no se considera necesario ningún ajuste de la dosis

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
- Protección de datos de la información no divulgada bajo el decreto 2085 de 2002
- Inserto versión CCDS 05180918; Septiembre 2018
- Información para prescribir versión CCDS 05180918; Septiembre 2018

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información actualizada de los estudios clínicos presentados con énfasis de los datos seguridad e inmunogenicidad.

Así mismo, la Sala considera que debe allegar los resultados de los estudios clínicos en curso NTC03219437, NTC03478787 y NTC03047395.

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



Adicionalmente, la Sala 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 en cuanto al plan de gestión de riesgos el interesado debe:

-Incluir actividades de farmacovigilancia activa

-Incluir dentro de las contraindicaciones la Hipersensibilidad (al principio activo o alguno de los excipientes)

-Como medida de minimización de riesgo se sugiere que se contemple el incluir dentro de las advertencias las malignidades, pues los inmunosupresores como ustekinumab tienen el potencial de aumentar el riesgo de malignidad.

-Igualmente se sugiere incluir: Se recomienda que las vacunas virales vivas o bacterianas vivas no debe administrarse en pacientes en manejo con SKYRIZI

3.1.2.4 CRYSVITA®

Expediente : 20150419

Radicado : 20181175828 / 20181215225 / 20181232296

Fecha : 13/11/2018

Interesado : Ultragenyx Colombia S.A.S.

Fabricante : Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd., Japón

Composición:

Cada vial contiene 10mg de burosumab.

Cada vial contiene 20mg de burosumab.

Cada vial contiene 30mg de burosumab.

Forma farmacéutica:

Solución para inyección

Indicaciones:

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



Crysvita está indicado para el tratamiento de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (X-linked hypophosphataemia, XLH) en pacientes adultos y pediátricos de 1 año de edad o más.

Contraindicaciones:

- Crysvita está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a este fármaco o a cualquier ingrediente en la formulación, incluido cualquier excipiente. Para obtener una lista completa, consulte formas farmacéuticas, concentraciones y composición.
- No use crysvita con fosfato oral y análogos de la vitamina d activa.
- No inicie el tratamiento con crysvita si el fósforo sérico se encuentra entre o por encima del rango normal para la edad.
- Crysvita está contraindicada en pacientes con deterioro grave de la función renal o enfermedad renal terminal debido a que estas afecciones se asocian con metabolismo mineral anormal.

Precauciones y advertencias:

Hiperfosfatemia y riesgo de nefrocalcinosis:

Los aumentos del fósforo sérico por encima del límite superior de lo normal se pueden asociar con aumento del riesgo de nefrocalcinosis. En los pacientes que ya usan Crysvita, posiblemente sea necesario interrumpir y/o reducir la dosis según los niveles de fósforo sérico del paciente.

Reacciones en el lugar de la inyección

La administración de Crysvita puede producir reacciones en el lugar de la inyección. Interrumpa la administración de Crysvita si se producen reacciones graves en el lugar de la inyección y administre el tratamiento médico adecuado.

Hipersensibilidad:

En pacientes que reciben Crysvita se han informado reacciones de hipersensibilidad (p. ej., erupción, urticaria). Interrumpa Crysvita si ocurren reacciones de hipersensibilidad serias e inicie el tratamiento médico adecuado.

Inmunogenicidad

Se detectaron anticuerpos contra el fármaco (anti-drug antibodies, ADA) preexistentes en hasta un 10 % de los pacientes en estudios clínicos. No se detectaron ADA en pacientes que eran negativos para anticuerpos al inicio del tratamiento. Sin embargo, debido a la limitación de las condiciones del ensayo, no se pudieron detectar

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



anticuerpos contra burosumab en la mayoría de los pacientes que tenían niveles séricos de burosumab ≥ 3750 ng/mL.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 10 %) en pacientes pediátricos con XLH son: cefalea, reacción en el lugar de la inyección, dolor en extremidad, disminución de vitamina D, sarpullido, odontalgia, mialgia, absceso dental, mareos.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 5 % y en al menos 2 pacientes más que el placebo) en pacientes adultos con XLH son: dolor de espalda, cefalea, infección dental, síndrome de piernas inquietas, disminución de vitamina D, mareos, estreñimiento, espasmo muscular y aumento del fósforo en sangre.

Interacciones:

Descripción general

No se han llevado a cabo estudios de interacción farmacológica con Crysvida.

Interacciones farmacológicas

No se han establecido interacciones con otros fármacos.

Interacciones entre el fármaco y alimentos

No se han establecido interacciones con los alimentos.

Interacciones entre el fármaco y medicamentos a base de hierbas

No se han establecido interacciones con productos a base de hierbas.

Interacciones entre el fármaco y los análisis de laboratorio

No se han establecido interacciones con los análisis de laboratorio.

Vía de administración:

Inyección subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Pacientes pediátricos con hipofosfatemia ligada al cromosoma X (1 a menos de 18 años de edad)

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



El régimen posológico de inicio recomendado es de 0,8 mg/kg de peso corporal, redondeado a los 10 mg más cercanos administrados cada dos semanas. La dosis inicial mínima es de 10 mg hasta una dosis máxima de 90 mg.

Después del inicio del tratamiento con Crysvida, mida el fósforo sérico en ayunas cada 4 semanas durante los primeros 3 meses de tratamiento y, posteriormente, según sea adecuado. Si el fósforo sérico es superior al límite inferior del rango de referencia para la edad, continúe el tratamiento con la misma dosis. Siga el cronograma de ajuste de la dosis que se muestra a continuación para mantener el fósforo sérico dentro del rango de referencia para la edad.

Ajuste de la dosis:

Pacientes adultos con hipofosfatemia ligada al cromosoma X (18 años de edad o más)

El régimen posológico recomendado en adultos es de 1 mg/kg de peso corporal redondeado a los 10 mg más cercanos hasta una dosis máxima de 90 mg administrados cada cuatro semanas.

Después del inicio del tratamiento con Crysvida, mida el fósforo sérico en ayunas mensualmente (medido 2 semanas después de la dosis) durante los primeros 3 meses de tratamiento y, posteriormente, según sea adecuado. Si el fósforo sérico se encuentra dentro del rango normal, continúe con la misma dosis.

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
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181175828
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181175828

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la

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



Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos en población adulta a más largo plazo y con comparador activo utilizando la terapia estándar de sustitución con vitamina D y fosfatos.

Adicionalmente, allegar el estudio de extensión a 96 semanas UX023-CI303 y el estudio en la población pediátrica ux023-cl301 con evaluación de las variables clínicas.

Así mismo, 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 en cuanto al plan de gestión de riesgos, el interesado debe:

Incluir dentro de los riesgos potenciales: elevación de los niveles sericos de parathormona y MMR pertinentes.

Allegar al Invima los resultados de seguridad de los informes parciales y finales de los estudios clínicos propuestos.

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1 FULPHILA®

Expediente : 20153351
Radicado : 20181221261
Fecha : 26/10/2018
Interesado : Strenuus Marketing S.A.S.
Fabricante : Biocon Limited

Composición:

Cada Jeringa prellenada con 0,6ml de solución inyectable contiene 6mg de Pegfilgrastim

Forma farmacéutica:

Solución inyectable

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



Indicaciones:

Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes adultos con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a pegfilgrastim, filgrastim, proteínas producidas por e. Coli o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Datos clínicos limitados sugieren que pegfilgrastim tiene un efecto comparable a filgrastim en el tiempo de recuperación de la neutropenia grave en pacientes con leucemia mieloide aguda de novo. Sin embargo, no se han establecido los efectos a largo plazo de pegfilgrastim en la leucemia mieloide aguda; por lo tanto, se debe usar con precaución en esta población de pacientes.

Los factores estimulantes de colonias de granulocitos pueden estimular el crecimiento de células mieloides in vitro y podrían observarse efectos similares en algunas células no mieloides in vitro.

No se ha investigado la seguridad y eficacia de pegfilgrastim en pacientes con síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica, ni en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) secundaria; por lo tanto no debe utilizarse en estos pacientes. Se debe tener especial precaución al distinguir el diagnóstico de la transformación blástica de la leucemia mieloide crónica de una leucemia mieloide aguda.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de pegfilgrastim administrado en pacientes < 55 años con LMA de novo con citogenética t (15; 17).

No se ha investigado la seguridad y eficacia de pegfilgrastim en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia. Este medicamento no debe utilizarse para incrementar las dosis de la quimioterapia citotóxica por encima de los regímenes posológicos establecidos.

Eventos adversos pulmonares

Se han notificado reacciones adversas pulmonares poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), en particular neumonía intersticial, tras la administración de factores

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



estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G). Pacientes con antecedente reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden estar en mayor riesgo.

La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración y deterioro de la función pulmonar, junto con un aumento en la cuenta de neutrófilos pueden ser signos preliminares del Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA). En estos casos, se deberá suspender la administración de Neulastim, a discreción del médico, y administrar el tratamiento apropiado.

Glomerulonefritis

Se ha notificado glomerulonefritis en pacientes que reciben filgrastim y pegfilgrastim. Los eventos de glomerulonefritis se resuelven generalmente después de la reducción de la dosis o la discontinuación de filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda monitorizar los análisis de orina.

Síndrome de fuga capilar

Se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración.

Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de fuga capilar deben monitorearse cuidadosamente y recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos.

Esplenomegalia y ruptura esplénica

Se han notificado casos poco frecuentes y generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica después de la administración de pegfilgrastim, incluyendo algunos casos mortales. Por lo tanto, el tamaño del bazo debe evaluarse cuidadosamente (p.ej., examen clínico, ultrasonido). Se deberá considerar el diagnóstico de ruptura esplénica en pacientes que reporten dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

Trombocitopenia y anemia

El tratamiento con pegfilgrastim solo, no evita la trombocitopenia y la anemia debidas al mantenimiento de dosis completas de quimioterapia mielosupresora en el esquema prescrito. Se recomienda evaluar regularmente la cuenta de plaquetas y el hematocrito. Se debe tener especial cuidado cuando se administran agentes

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



quimioterapéuticos en monoterapia o combinación que se conocen por causar trombocitopenia grave.

Anemia de células falciformes

Las crisis de anemia de células falciformes han sido asociadas con la utilización de pegfilgrastim en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes. Por lo tanto, los médicos deben tener precaución al prescribir pegfilgrastim a pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes, se deben monitorizar los parámetros clínicos apropiados y el estatus de laboratorio y estar alerta sobre la posible asociación de este medicamento con el aumento del tamaño del bazo y una crisis vaso-oclusiva.

Leucocitosis

Se han observado recuentos de glóbulos blancos iguales o superiores a $100 \times 10^9/L$ en menos del 1% de los pacientes tratados con pegfilgrastim. No se han notificado eventos adversos directamente atribuibles a este grado de leucocitosis. Dichas elevaciones de los glóbulos blancos son transitorias, normalmente ocurren de 24 a 48 horas después de la administración y son consistentes con los efectos farmacodinámicos de este medicamento. En consistencia con los efectos clínicos y del potencial para leucocitosis, se deben realizar recuentos de glóbulos blancos a intervalos regulares durante el tratamiento. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con este medicamento, si la cuenta de leucocitos supera los $50 \times 10^9/L$ tras el punto mínimo esperado.

Hipersensibilidad

Se ha notificado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o subsecuente en pacientes tratados con pegfilgrastim. Suspenda definitivamente pegfilgrastim en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa. No administre pegfilgrastim en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a pegfilgrastim o filgrastim. Ante una reacción alérgica grave, se debe administrar un tratamiento adecuado, con estrecho seguimiento del paciente durante varios días.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. Las tasas de generación de anticuerpos contra pegfilgrastim son generalmente bajas. Como con todos los biológicos, se generan anticuerpos de unión; sin embargo, hasta el momento no se han asociado con actividad neutralizante.

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



Fulphila contiene sorbitol. Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, no deberían ser tratados con este medicamento.

Reacciones adversas:

Ruptura esplénica

- Síndrome de dificultad respiratoria aguda
- Reacciones alérgicas graves
- Uso en pacientes con trastornos de células falciformes
- Glomerulonefritis
- Leucocitosis
- Síndrome de fuga capilar
- Potencial de los efectos estimuladores del crecimiento tumoral en las células malignas

Interacciones:

Estudios de interacción con medicamentos: No se han realizado estudios formales de interacción con medicamentos con productos de Pegfigrastim en humanos. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre el t Pegfigrastim y los medicamentos concomitantes utilizados en los ensayos clínicos.

No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica entre los productos de pegfilgrastim y otros fármacos.

Aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta al factor de crecimiento, la terapia puede dar lugar a cambios transitorios de imagen ósea positivos. Considere estos hallazgos cuando realice la interpretación de resultados de imagen ósea.

Vía de administración:

Subcutanea

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada es de 6 mg (una jeringa precargada) por cada ciclo de quimioterapia, administrado a partir de las 24 horas después de la quimioterapia citotóxica.

Método de administración

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



Se administra subcutáneamente a través de una jeringa prellenada para uso manual. Las inyecciones se deben administrar en el muslo, abdomen o en la parte superior del brazo.

Pacientes con insuficiencia renal

No se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo aquellos con insuficiencia renal crónica terminal.

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 allegado mediante radicado No. 20181221261
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181221261

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, 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 Jeringa prellenada con 0,6ml de solución inyectable contiene 6mg de Pegfilgrastim

Forma farmacéutica:

Solución inyectable

Indicaciones:

Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes adultos con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos).

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



Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a pegfilgrastim, filgrastim, proteínas producidas por e. Coli o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

- **reacciones alérgicas graves incluyendo anafilaxia.**
- **Aortitis debido a que se han notificado casos de aortitis en pacientes se les administra G-CSF como pegfilgrastim y que generalmente remite tras la retirada de G-CSF.**
- **El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia con factores de crecimiento, se ha asociado con cambios positivos transitorios en imágenes óseas. Esto debe tenerse en cuenta cuando se interpreten resultados de imágenes óseas.**

Datos clínicos limitados sugieren que pegfilgrastim tiene un efecto comparable a filgrastim en el tiempo de recuperación de la neutropenia grave en pacientes con leucemia mieloide aguda de novo. Sin embargo, no se han establecido los efectos a largo plazo de pegfilgrastim en la leucemia mieloide aguda; por lo tanto, se debe usar con precaución en esta población de pacientes.

Los factores estimulantes de colonias de granulocitos pueden estimular el crecimiento de células mieloides in vitro y podrían observarse efectos similares en algunas células no mieloides in vitro.

No se ha investigado la seguridad y eficacia de pegfilgrastim en pacientes con síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica, ni en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) secundaria; por lo tanto no debe utilizarse en estos pacientes. Se debe tener especial precaución al distinguir el diagnóstico de la transformación blástica de la leucemia mieloide crónica de una leucemia mieloide aguda.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de pegfilgrastim administrado en pacientes < 55 años con LMA de novo con citogenética t (15; 17).

No se ha investigado la seguridad y eficacia de pegfilgrastim en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia. Este medicamento no debe utilizarse para incrementar las dosis de la quimioterapia citotóxica por encima de los regímenes posológicos establecidos.

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



Eventos adversos pulmonares

Se han notificado reacciones adversas pulmonares poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), en particular neumonía intersticial, tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G). Pacientes con antecedente reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden estar en mayor riesgo.

La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración y deterioro de la función pulmonar, junto con un aumento en la cuenta de neutrófilos pueden ser signos preliminares del Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA). En estos casos, se deberá suspender la administración de Neulastim, a discreción del médico, y administrar el tratamiento apropiado.

Glomerulonefritis

Se ha notificado glomerulonefritis en pacientes que reciben filgrastim y pegfilgrastim. Los eventos de glomerulonefritis se resuelven generalmente después de la reducción de la dosis o la discontinuación de filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda monitorizar los análisis de orina.

Síndrome de fuga capilar

Se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración.

Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de fuga capilar deben monitorearse cuidadosamente y recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos.

Esplenomegalia y ruptura esplénica

Se han notificado casos poco frecuentes y generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica después de la administración de pegfilgrastim, incluyendo algunos casos mortales. Por lo tanto, el tamaño del bazo debe evaluarse cuidadosamente (p.ej., examen clínico, ultrasonido). Se deberá considerar el diagnóstico de ruptura esplénica en pacientes que reporten dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

Trombocitopenia y anemia

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



El tratamiento con pegfilgrastim solo, no evita la trombocitopenia y la anemia debidas al mantenimiento de dosis completas de quimioterapia mielosupresora en el esquema prescrito. Se recomienda evaluar regularmente la cuenta de plaquetas y el hematocrito. Se debe tener especial cuidado cuando se administran agentes quimioterapéuticos en monoterapia o combinación que se conocen por causar trombocitopenia grave.

Anemia de células falciformes

Las crisis de anemia de células falciformes han sido asociadas con la utilización de pegfilgrastim en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes. Por lo tanto, los médicos deben tener precaución al prescribir pegfilgrastim a pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes, se deben monitorizar los parámetros clínicos apropiados y el estatus de laboratorio y estar alerta sobre la posible asociación de este medicamento con el aumento del tamaño del bazo y una crisis vaso-oclusiva.

Leucocitosis

Se han observado recuentos de glóbulos blancos iguales o superiores a $100 \times 10^9/L$ en menos del 1% de los pacientes tratados con pegfilgrastim. No se han notificado eventos adversos directamente atribuibles a este grado de leucocitosis. Dichas elevaciones de los glóbulos blancos son transitorias, normalmente ocurren de 24 a 48 horas después de la administración y son consistentes con los efectos farmacodinámicos de este medicamento. En consistencia con los efectos clínicos y del potencial para leucocitosis, se deben realizar recuentos de glóbulos blancos a intervalos regulares durante el tratamiento. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con este medicamento, si la cuenta de leucocitos supera los $50 \times 10^9/L$ tras el punto mínimo esperado.

Hipersensibilidad

Se ha notificado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o subsecuente en pacientes tratados con pegfilgrastim. Suspenda definitivamente pegfilgrastim en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa. No administre pegfilgrastim en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a pegfilgrastim o filgrastim. Ante una reacción alérgica grave, se debe administrar un tratamiento adecuado, con estrecho seguimiento del paciente durante varios días.

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



Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. Las tasas de generación de anticuerpos contra pegfilgrastim son generalmente bajas. Como con todos los biológicos, se generan anticuerpos de unión; sin embargo, hasta el momento no se han asociado con actividad neutralizante.

Fulphila contiene sorbitol. Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, no deberían ser tratados con este medicamento.

Reacciones adversas:

- Dolor óseo, dolor musculoesquelético (mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, dolor en la espalda, dolor musculoesquelético, dolor en el cuello).
- Se ha notificado tras la administración de pegfilgrastim esplenomegalia, generalmente asintomática, casos poco frecuentes de ruptura esplénica, casos poco frecuentes de Síndrome de Sweet, vasculitis cutánea.

Ruptura esplénica

- Síndrome de dificultad respiratoria aguda
- Reacciones alérgicas graves
- Uso en pacientes con trastornos de células falciformes
- Glomerulonefritis
- Leucocitosis
- Síndrome de fuga capilar
- Potencial de los efectos estimuladores del crecimiento tumoral en las células malignas

Interacciones:

Estudios de interacción con medicamentos: No se han realizado estudios formales de interacción con medicamentos con productos de Pegfigrastim en humanos. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre el t Pegfigrastim y los medicamentos concomitantes utilizados en los ensayos clínicos.

No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica entre los productos de pegfilgrastim y otros fármacos.

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



Aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta al factor de crecimiento, la terapia puede dar lugar a cambios transitorios de imagen ósea positivos. Considere estos hallazgos cuando realice la interpretación de resultados de imagen ósea.

**Vía de administración:
Subcutanea**

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada es de 6 mg (una jeringa precargada) por cada ciclo de quimioterapia, administrado a partir de las 24 horas después de la quimioterapia citotóxica.

Método de administración

Se administra subcutáneamente a través de una jeringa prellenada para uso manual. Las inyecciones se deben administrar en el muslo, abdomen o en la parte superior del brazo.

Pacientes con insuficiencia renal

No se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo aquellos con insuficiencia renal crónica terminal.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala considera que el inserto y la información para prescribir deben ajustarse a las precauciones, advertencias y reacciones adversas del presente concepto y presentarlo junto con la solicitud del registro sanitario.

Norma Farmacológica: 17.7.0.0.N10

El plan de gestión de riesgos debe presentarse junto con la solicitud de Registro Sanitario para el análisis por parte del grupo Programas Especiales – Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, ajustándolo a lo siguiente:

a. Incluir en precauciones y advertencias:

- reacciones alérgicas graves incluyendo anafilaxia.**

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



- **Aortitis debido a que se han notificado casos de aortitis en pacientes se les administra G-CSF como pegfilgrastim y que generalmente remite tras la retirada de G-CSF.**

- **El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia con factores de crecimiento, se ha asociado con cambios positivos transitorios en imágenes óseas. Esto debe tenerse en cuenta cuando se interpreten resultados de imágenes óseas.**

b) Incluir en reacciones adversas:

- **dolor óseo, dolor musculoesquelético (mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, dolor en la espalda, dolor musculoesquelético, dolor en el cuello).**
- **Se ha notificado tras la administración de pegfilgrastim esplenomegalia, generalmente asintomática, casos poco frecuentes de ruptura esplénica, casos poco frecuentes de Síndrome de Sweet, vasculitis cutánea.**

c) Incluir la epidemiología de la indicación y población diana.

**d) Allegar actividades de farmacovigilancia activa.
Allegar PSUR conforme al tiempo establecido en EMA.**

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

3.2.3. PEGSTIM®

Expediente : 20129031
Radicado : 2017085233 / 2017114270 / 20181074924 / 20181219580
Fecha : 25/10/2018
Interesado : Laboratorios La Santé S.A.

Composición: Cada Jeringa prellenada contiene pegfilgrastim 6 mg/0.6 mL en solución para inyección subcutánea.

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



Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

Indicaciones: Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes adultos con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al pegfilgrastim, filgrastim, proteínas producidas por *Escherichia coli* o a alguno de los excipientes de la formulación. No se administre durante el embarazo o la lactancia a menos que sea claramente necesario y los posibles beneficios superen los riesgos de la administración. No se ha establecido la seguridad y la eficacia en menores de 18 años, por lo que no debe ser administrado en estos pacientes

Precauciones y advertencias:

Precauciones:

No se administre durante los 14 días antes o hasta que hayan transcurrido 24 horas después de la administración de quimioterapia citotóxica. La aparición de síntomas respiratorios, tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltrados pulmonares y deterioro de la función pulmonar, junto con un aumento del recuento de granulocitos neutrófilos, pueden ser los síntomas preliminares del síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA). En estas circunstancias, deberá suspenderse la administración de pegfilgrastim, de acuerdo con el criterio del médico, quien indicará el tratamiento adecuado. El aumento del tamaño del bazo se ha presentado con frecuencia, pero generalmente ha sido asintomático. Los casos de ruptura del bazo han sido extraordinarios entre los donantes sanos y los pacientes, después de la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos. En algunos casos la ruptura del bazo ha tenido un desenlace fatal. Por consiguiente, el tamaño del bazo deberá ser controlado clínicamente mediante ultrasonido. Se debe considerar la posibilidad de diagnóstico de ruptura esplénica en los donantes o pacientes que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o dolor de hombro. Trombocitopenia y anemia: el tratamiento con pegfilgrastim sólo no evita la trombocitopenia ni la anemia debidas al mantenimiento de dosis completas de quimioterapia mielosupresora en el esquema prescrito. Se recomienda evaluar regularmente la cuenta de plaquetas y el hematocrito. Se debe tener especial cuidado cuando se administran agentes quimioterapéuticos en monoterapia o combinación que se conocen por causar trombocitopenia grave. Pegfilgrastim no se debe usar para aumentar la dosis de quimioterapia citotóxica más allá del esquema posológico recomendado. En la literatura se ha informado que los recuentos elevados de

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



leucocitos son un factor pronóstico desfavorable en los pacientes con anemia de células falciformes. Por lo tanto, los médicos deberán tomar precauciones cuando indiquen pegfilgrastim a pacientes con anemia de células falciformes; deberán controlar los parámetros clínicos apropiados y el resultado de los análisis de laboratorio, además deberán estar atentos a la posible asociación de pegfilgrastim con aumento del tamaño del bazo y crisis vaso-occlusivas. En menos del 1% de los pacientes tratados con pegfilgrastim se han observado recuento de glóbulos blancos iguales o superiores a $100 \times 10^9/l$. No se ha presentado ningún informe sobre la aparición de acontecimientos adversos atribuibles directamente a este grado de leucocitosis. Esta elevación de glóbulos blancos es transitoria, normalmente ocurre entre las 24 y 48 horas posteriores a su administración y es compatible con los efectos farmacodinámicos del pegfilgrastim. En caso de edema generalizado, (que puede estar asociado a una disminución en la frecuencia de orina), dificultad para respirar, sensación de plenitud abdominal y cansancio, consulte con el médico tratante.

Advertencias:

Datos clínicos obtenidos a partir de un número limitado de pacientes sugieren que pegfilgrastim tiene un efecto comparable a filgrastim en el tiempo de recuperación de la neutropenia grave en pacientes con leucemia mieloide aguda de novo; sin embargo, no se han establecido los efectos a largo plazo de pegfilgrastim en leucemia mieloide aguda; por lo tanto, se debe usar con precaución en esta población de pacientes. Los factores estimulantes de colonias de granulocitos pueden estimular el crecimiento de células mieloides in vitro y podrían observarse efectos similares en algunas células no mieloides in vitro. No se ha investigado la seguridad y eficacia de pegfilgrastim en pacientes con síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica, ni en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) secundaria; por lo tanto no debe utilizarse en estos pacientes. Se debe tener especial precaución al distinguir el diagnóstico de la transformación blástica de la leucemia mieloide crónica de una leucemia mieloide aguda. No se ha establecido la seguridad y eficacia de pegfilgrastim administrado en pacientes <55 años con leucemia mieloide aguda de novo con citogenética T. No se ha investigado la seguridad y eficacia de pegfilgrastim en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia. Eventos adversos pulmonares: se han notificado reacciones adversas pulmonares poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF), en particular neumonía intersticial. Pacientes con antecedente reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden estar en mayor riesgo. Glomerulonefritis: se ha notificado glomerulonefritis en pacientes que reciben

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



filgrastim y pegfilgrastim. Los eventos de glomerulonefritis se resuelven generalmente después de la reducción de la dosis o la discontinuación de filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda monitorizar los análisis de orina. Síndrome de fuga capilar: se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de fuga capilar deben monitorearse cuidadosamente y deben recibir tratamiento de soporte estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos. Esplenomegalia y ruptura esplénica: se han notificado casos poco frecuentes y generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica después de la administración de pegfilgrastim, incluyendo algunos casos mortales. Por lo tanto, el tamaño del bazo debe evaluarse cuidadosamente (examen clínico y ultrasonido). Se deberá considerar el diagnóstico de ruptura esplénica en pacientes que reporten dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro. Anemia de células falciformes: las crisis de anemia de células falciformes se asocian con la utilización de pegfilgrastim en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes. Por tanto, los médicos deben tener precaución al prescribir pegfilgrastim a pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes, se deben monitorizar los parámetros clínicos y de laboratorio y estar alerta sobre la posible asociación de este medicamento con el aumento del tamaño del bazo y una crisis vaso-oclusiva. Leucocitosis: se han observado cuentas en los glóbulos blancos iguales o superiores a $100 \times 10^9/L$ en menos del 1% de los pacientes tratados con pegfilgrastim. No se han notificado eventos adversos directamente atribuibles a este grado de leucocitosis. Dichas elevaciones de los glóbulos blancos son pasajeras, normalmente ocurren de 24 a 48 horas después de la administración y son consistentes con los efectos farmacodinámicos del medicamento. En consistencia con los efectos clínicos y del potencial para leucocitosis, se deben realizar recuentos de leucocitos a intervalos regulares durante el tratamiento. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con este medicamento, si la cuenta de leucocitos supera los $50 \times 10^9/L$ tras el punto mínimo esperado. Hipersensibilidad: se ha notificado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o subsecuente en pacientes tratados con pegfilgrastim. Se deberá suspender definitivamente la administración de pegfilgrastim a pacientes con hipersensibilidad clínica significativa. Ante una reacción alérgica grave, se debe administrar el tratamiento adecuado, con estrecho seguimiento del paciente durante varios días. Inmunogenicidad: como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. Las tasas de generación de anticuerpos contra pegfilgrastim son generalmente bajas. Como con

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



todos los biológicos, se generan anticuerpos de unión; sin embargo, hasta el momento no se han asociado con actividad neutralizante. La seguridad y eficacia de pegfilgrastim para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes o donantes sanos no ha sido evaluada adecuadamente. El aumento de la actividad hematopoyética en la médula ósea en respuesta a la terapia con factores de crecimiento, se ha asociado con cambios transitorios de positividad ósea observables por imagen. Esto debe considerarse cuando se interpreten resultados de imágenes óseas.

Reacciones adversas:

(En ensayos clínicos): El principal efecto adverso reportado en los ensayos clínicos es dolor óseo dolor en las extremidades; en general el dolor ha sido reportado de intensidad leve a moderada, transitorio y cede al manejo con analgésicos corrientes, especialmente naproxeno. Algunos efectos adversos reportados en <1% son: cefalea, síndrome de distrés respiratorio agudo, anafilaxia, glomerulonefritis, aneigitis, hipertonía, leucocitosis, edema periorbital o periférico, artralgias y poliartritis, crisis de células falciformes, esplenomegalia y ruptura esplénica; dolor y eritemas en el sitio de la inyección. En casos raros se han reportado de dermatosis febril aguda (Síndrome de Sweet) y vasculitis cutánea en pacientes con cáncer.

Interacciones:

La administración simultánea de pegfilgrastim con fármacos quimioterápicos no ha sido evaluada en humanos; en modelos animales la administración concomitante de pegfilgrastim y 5-fluouracilo (5-FU), u otros antimetabolitos, ha demostrado potencializar los efectos mielosupresores. No se ha investigado específicamente la posibilidad de interacción con el litio, que también estimula la liberación de los neutrófilos. No hay evidencia de que dicha interacción sea nociva. La seguridad y eficacia de pegfilgrastim no han sido evaluadas en pacientes tratados con fármacos quimioterápicos con acción mielosupresora retardada (por ejemplo, nitrosoureas). No se han realizado estudios específicos de interacción o metabolismo, sin embargo, los ensayos clínicos no han indicado ninguna interacción entre pegfilgrastim y cualquier otro medicamento. El litio puede potencializar los efectos estimulantes sobre la liberación de neutrófilos.

Vía de administración: Subcutánea (S.C.)

Dosificación y Grupo etario:

Grupo etario: Adultos mayores de 18 años.

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



Dosificación: 6 mg (una jeringa prellenada) administrados vía subcutánea una vez por cada ciclo de quimioterapia. No se administre durante los 14 días antes o hasta que hayan transcurrido 24 horas después de la administración de quimioterapia citotóxica

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018011286 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017085233

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos considera que la presentación y organización de la información allegada no es adecuada para realizar una evaluación integral, puesto que se presentan dudas en cuanto al desarrollo del producto que sustente el paso a la experiencia clínica. Por lo anterior, la Sala recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

**3.2.4. RIXATHON® 100mg (100 mg/10 mL SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSION)
RIXATHON® 500mg (500 mg/50 mL SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSION)**

Expediente : 20145203
Radicado : 20181097193 / 20181189230
Fecha : 17/09/2018
Interesado : Novartis de Colombia S.A.
Fabricante : Lek Pharmaceuticals d.d. Ljubljana

Composición:

- Cada vial por 10mL contiene 100mg de Rituximab
- Cada vial por 50mL contiene 500mg de Rituximab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

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



Indicaciones:

Rixathon se puede usar para el tratamiento de varias afecciones en adultos. Su médico podría recetarle Rixathon para el tratamiento de:

a) Linfoma no Hodgkin

Es una enfermedad del tejido linfático (parte del sistema inmune) que afecta un tipo de glóbulo blanco llamado linfocitos B. Rixathon puede administrarse solo o con otros medicamentos llamados “quimioterapia”. En pacientes en los que el tratamiento funciona, Rixathon puede usarse como un tratamiento de mantenimiento durante 2 años luego de completar el tratamiento inicial.

b) Leucemia linfocítica crónica

La leucemia linfocítica crónica (CLL) es la forma más común de leucemia en adultos. La CLL afecta a un linfocito particular, la célula B, que se origina a partir de la médula ósea y se desarrolla en los nodos linfáticos. Los pacientes con CLL tienen demasiados linfocitos anormales, que se acumulan principalmente en la médula ósea y sangre. La proliferación de estos linfocitos B anormales es la causa de los síntomas que puede experimentar. El Rixathon en combinación con la quimioterapia destruye estas células que son eliminadas gradualmente del organismo mediante procesos biológicos.

c) Artritis reumatoide:

El Rixathon se usa para el tratamiento de la artritis reumatoide. La artritis reumatoide es una enfermedad de las articulaciones. Los linfocitos B están involucrados en la causa de algunos de los síntomas que usted experimenta. El Rixathon se usa para tratar la artritis reumatoide en personas que ya han intentado con otros medicamentos que han dejado de funcionar, no han funcionado bien o han causado efectos secundarios. El Rixathon generalmente se toma junto con otro medicamento llamado metotrexato.

Rixathon ralentiza el daño a sus articulaciones causado por la artritis reumatoide y mejora su habilidad para realizar las actividades diarias normales.

Las mejores respuestas al Rixathon se observan en aquellos que obtienen un análisis de sangre positivo para el factor reumatoide (RF) o proteína citrulinada anticíclica (anti CCP). Ambos exámenes comúnmente dan positivo para artritis reumatoide y ayudan a confirmar el diagnóstico.

d) Poliangitis granulomatosa o poliangitis microscópica

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



El Rixathon se usa para inducir la remisión en la poliangitis granulomatosa (anteriormente llamada granulomatosis de Wegener) o poliangitis microscópica, tomado en combinación con corticosteroides. La poliangitis granulomatosa y la poliangitis microscópica son dos formas de inflamación de los vasos sanguíneos que principalmente afecta a los pulmones y riñones pero puede afectar a otros órganos también. Los linfocitos B están involucrados con la causa de estas afecciones

Contraindicaciones:

No tome Rixathon si

- es alérgico al rituximab, otras proteínas similares al rituximab, o cualquier otro ingrediente de este medicamento (listado en la sección 6)
- tiene una infección activa grave en el momento
- tiene un sistema inmune débil.
- tiene una falla cardíaca grave o una enfermedad cardíaca grave no controlada y tiene artritis reumatoide, poliangitis granulomatosa o poliangitis microscópica.

No tome Rixathon si alguna de las situaciones anteriores se aplican en su caso. Si no está seguro, hable con su médico, personal de enfermería o farmacéutico antes de que le administren Rixathon

Precauciones y advertencias:

Hable con su médico, personal de enfermería o farmacéutico antes de que le administren Rixathon si:

- alguna vez tuvo, o puede tener ahora, una infección por hepatitis. Esto es porque en algunos casos, Rixathon podría causar que la hepatitis B vuelva a activarse, lo que puede ser mortal en algunos casos raros. Los pacientes que alguna vez han tenido infección por hepatitis B serán revisados cuidadosamente por su médico para detectar señales de esta infección.
- si alguna vez ha tenido problemas cardíacos (como angina, palpitaciones o insuficiencia cardíaca) o problemas de respiración.

Si alguna de las situaciones anteriores se aplica en su caso (o no está seguro), hable con su médico, personal de enfermería o farmacéutico antes de que le administren Rixathon. Su médico tal vez deba brindarle cuidados especiales durante su tratamiento con Rixathon.

Si padece de artritis reumatoide, poliangitis granulomatosa o poliangitis microscópica

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



también dígaselo a su médico

- si cree que puede tener una infección, incluso una leve como un resfriado. Las células afectadas por Rixathon ayudan a combatir la infección y debe esperar hasta que la infección haya pasado antes de recibir Rixathon. También cuénteles a su médico si tuvo muchas infecciones en el pasado o sufre de infecciones graves.
- Si cree que puede necesitar vacunas en el futuro cercano, incluidas las vacunas necesarias para viajar a otros países. Algunas vacunas no deben administrarse en el mismo momento que Rixathon o en los meses posteriores al uso de Rixathon. Su médico verificará si debe recibir alguna vacuna antes de recibir Rixathon.

Niños y adolescentes

Hable con su médico, personal de enfermería o farmacéutico antes de recibir este medicamento si usted, o su hijo/a, son menores de 18 años. Esto es porque no existe mucha información sobre el uso de rituximab en niños y jóvenes.

Reacciones Adversas:

Como todos los medicamentos, este puede producir efectos secundarios, aunque no afecten a todas las personas.

La mayoría de los efectos secundarios son leves a moderados pero algunos pueden ser graves y requerir tratamiento. En ocasiones raras, algunas de estas reacciones han sido fatales.

Reacciones a la infusión

Durante o dentro de las 2 primeras horas a partir de la primera infusión puede experimentar fiebre, escalofríos y temblores. Con menor frecuencia, algunos pacientes pueden experimentar dolor en el lugar de aplicación de la infusión, ampollas, picazón, náuseas, cansancio, dolor de cabeza, dificultades respiratorias, hinchazón de la lengua o garganta, picazón o goteo nasal, vómitos, sofocación o palpitaciones, ataque cardíaco o número bajo de plaquetas. Si padece de enfermedad cardíaca o angina, estas reacciones podrían empeorar. Infórmele a la persona que le administra la infusión de inmediato si desarrolla alguno de estos síntomas, ya que tal vez sea necesario ralentizar o detener la administración de la infusión. Tal vez requiera tratamiento adicional como un antihistamínico o paracetamol. Cuando se detengan los síntomas, o mejore, se puede continuar con la infusión. Es menos probable que se produzcan estas reacciones después de la segunda infusión. Su médico puede decidir detener su tratamiento con Rixathon si

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



estas reacciones son graves.

Infecciones

Infórmele a su médico de inmediato si tiene señales de una infección incluidos:

- fiebre, tos, dolor de garganta, dolor ardiente al circular orina o sensación de debilidad o malestar general
- pérdida de memoria, dificultar para pensar, dificultar para caminar o pérdida de visión: pueden deberse a una infección cerebral grave muy rara, que ha sido fatal (leucoencefalopatía multifocal progresiva o LMP).

Es posible que desarrolle infecciones con mayor facilidad durante su tratamiento con Rixathon. A menudo son resfriados, pero ha habido casos de neumonía o infecciones urinarias. Están listadas debajo en “Otros efectos secundarios”.

Si está recibiendo tratamiento para artritis reumatoide, también encontrará esta información en la Tarjeta de alerta para el paciente que le ha dado su médico. Es importante que conserve esta Tarjeta de alerta y se la muestre a su pareja o cuidador.

Reacciones cutáneas

En raras ocasiones, pueden producirse afecciones cutáneas graves con formación de ampollas que pueden ser letales. Puede aparecer enrojecimiento, a menudo asociado con las ampollas, en la piel o en la mucosa, como el interior de la boca, las áreas genitales o los párpados, y puede desarrollarse fiebre. Informe de inmediato a su médico si tiene cualquiera de estos síntomas.

Estos efectos secundarios son los siguientes:

a) Si recibe tratamiento para linfoma de Hodgkin o leucemia linfocítica crónica

Efectos secundarios muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- infecciones virales o bacterianas, bronquitis
- baja cantidad de glóbulos blancos, con o sin fiebre o glóbulos llamados “plaquetas”
- sentir ganas de vomitar (náuseas)
- zonas sin cabello en la cabeza, escalofríos, dolor de cabeza
- disminución de la inmunidad, debido a niveles más bajos de anticuerpos llamados “inmunoglobulina” (IgG) en la sangre que ayudan a proteger de la infección

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



Efectos secundarios frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- infecciones de la sangre (sepsis), neumonía, herpes zóster, resfrío, infecciones de los bronquios, infecciones micóticas, infecciones de origen desconocido, inflamación sinusal, hepatitis B
- baja cantidad de glóbulos rojos (anemia), baja cantidad de todos los glóbulos
- reacciones alérgicas (hipersensibilidad)
- nivel elevado de azúcar en sangre, pérdida de peso, hinchazón en el rostro y cuerpo, niveles altos de la enzima "LDH" en la sangre, niveles bajos de calcio en sangre
- sensación anormal en la piel: como entumecimiento, hormigueo, picazón, ardor, sensación de movimiento bajo la piel, tacto reducido
- sensación de inquietud, problemas para quedarse dormido
- enrojecimiento intenso en el rostro y otras áreas de la piel
- como consecuencia de la dilatación de los vasos sanguíneos
- sensación de mareo o ansiedad
- aumento de la producción de lagrimas, problemas en el conducto lagrimal, ojo inflamado (conjuntivitis)
- zumbido en los oídos, dolor de oídos
- problemas cardíacos, como ataque cardíaco, ritmo cardíaco inestable o acelerado
- presión arterial alta o baja (sobre todo presión arterial baja al permanecer de pie)
- contracción de los músculos en las vías respiratorias que causa silbido (bronco espasmos), inflamación, irritación de los pulmones, garganta o senos, falta de aire, goteo nasal
- descomponerse (vomitar), diarrea, dolor estomacal,
- irritación o úlceras en la garganta y boca, problemas para tragar, constipación, indigestión
- trastornos alimenticios, no comer demasiado, que provocan pérdida de peso
- urticaria, aumento de la sudoración, sudores nocturnos
- problemas musculares: como músculos comprimidos, dolor en las articulaciones o músculos, dolor en la espalda y cuello
- molestia general o sensación de incomodidad o cansancio, temblores, síntomas de gripe
- insuficiencia orgánica múltiple.

Efectos secundarios poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

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



- problemas con la coagulación de la sangre, disminución en la producción de glóbulos rojos y aumento de la destrucción de glóbulos rojos (anemia hemolítica aplástica), nódulos linfáticos hinchados o inflamados
- estado anímico bajo y falta de interés o goce al realizar actividades, nerviosismo
- problemas con el gusto, como cambios en el gusto de las comidas
- problemas cardíacos, como frecuencia cardíaca reducida o dolor en el pecho (angina)
- asma, poco oxígeno en los órganos
- hinchazón estomacal.

Efectos secundarios muy raros (pueden afectar a 1 de cada 10.000 personas):

- aumento a corto plazo de la cantidad de algunos tipos de anticuerpos en la sangre (llamados inmunoglobulinas, IgM), alteraciones químicas en la sangre causadas por la descomposición de células cancerígenas que mueren
- daño neurológico en los brazos y piernas, parálisis facial
- insuficiencia cardíaca
- inflamación de los vasos sanguíneos incluyendo los que producen síntomas cutáneos
- insuficiencia respiratoria
- daño en la pared intestinal (perforación)
- problemas cutáneos graves que causan ampollas y pueden ser letales. Puede aparecer enrojecimiento, a menudo asociado con las ampollas, en la piel o en la mucosa, como el interior de la boca, las áreas genitales o los párpados, y puede desarrollarse fiebre.
- insuficiencia renal
- pérdida grave de visión

Desconocidos (no se sabe con qué frecuencia ocurren estos efectos secundarios):

- una reducción en los glóbulos blancos que no sucede de inmediato
- número reducido de plaquetas justo después de la infusión; esto se puede revertir, pero puede ser fatal en casos raros
- pérdida de audición, pérdida de otros sentidos

b) Si recibe tratamiento por artritis reumatoide

Efectos secundarios muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

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



- Infecciones como neumonía (bacteriana)
- Dolor al circular agua (infección en el tracto urinario)
- Reacciones alérgicas que seguramente ocurren durante una infusión, pero pueden ocurrir hasta 24 horas después de la infusión
- Cambios en la presión arterial, náusea, sarpullido, fiebre, picazón, goteo nasal o nariz tapada y estornudo, temblor, pulso cardíaco acelerado, y cansancio
- Dolor de cabeza
- Cambios en las pruebas de laboratorio realizados por su médico. Estos incluyen una disminución en la cantidad de algunas proteínas específicas en la sangre (inmunoglobulinas) que ayudan a proteger contra la infección.

Efectos secundarios frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Infecciones como inflamación de los bronquios (bronquitis)
- Sensación de saciedad, dolor punzante detrás de la nariz, mejillas y ojos (sinusitis), dolor abdominal, vómitos y diarrea, problemas de respiración
- Infección micótica en los pies (pie de atleta)
- Niveles altos de colesterol en la sangre
- Sensaciones anormales en la piel, como entumecimiento, hormigueo, picazón o ardor, ciática, migraña, mareos
- Caída del cabello
- Ansiedad, depresión
- Indigestión, diarrea, reflujo ácido, irritación o ulceración en la garganta y boca
- Dolor en el estómago, espalda, músculos o articulaciones

Efectos secundarios poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Retención de líquidos excesiva en el rostro y cuerpo
- Inflamación, irritación u opresión en los pulmones y la garganta, tos
- Reacciones cutáneas incluida la urticaria, picazón y sarpullido
- Reacciones alérgicas incluidas la sibilancia o falta de aire, hinchazón del rostro y lengua, colapso

Efectos secundarios muy raros (pueden afectar a 1 de cada 10.000 personas):

- Un complejo de síntomas que se producen después de algunas semanas luego de una infusión de rituximab, incluidas las reacciones alérgicas como sarpullido,

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



- picazón, dolor de las articulaciones, glándulas linfáticas hinchadas y fiebre
- Afecciones cutáneas graves con formación de ampollas que pueden ser letales. Puede aparecer enrojecimiento, a menudo asociado con las ampollas, en la piel o en la mucosa, como el interior de la boca, las áreas genitales o los párpados, y puede desarrollarse fiebre.

c) Si recibe tratamiento para la poliangitis granulomatosa o poliangitis microscópica Efectos secundarios muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- infecciones, como infecciones respiratorias, infecciones del tracto urinario (dolor cuando circula agua), resfriados e infecciones de herpes
- reacciones alérgicas que son más propensas a producirse durante una infusión, pero pueden producirse hasta 24 horas después de la infusión
- diarrea
- tos o falta de aire
- sangrados nasales
- presión arterial elevada
- dolor en las articulaciones o espalda
- contracción muscular o temblores
- mareos
- estremecimiento (temblores, a menudo en las manos)
- dificultad para dormir (insomnio)
- hinchazón de las manos o tobillos

Otros efectos secundarios raramente informados debido al rituximab incluyen la disminución del número de glóbulos blancos en sangre (neutrófilos) que ayudan a combatir la infección. Algunas infecciones pueden ser graves Efectos secundarios frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- indigestión
- Estreñimiento
- sarpullidos en la piel, incluido el acné o granos
- enrojecimiento de la piel
- nariz tapada
- músculos comprimidos o adoloridos
- dolor en los músculos o en las manos o pies
- nivel bajo de glóbulos rojos (anemia)

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



- cantidad baja de plaquetas en sangre
- aumento de la cantidad de potasio en la sangre
- cambios en el ritmo cardíaco, o latidos más rápidos que lo normal

Efectos secundarios muy raros (pueden afectar a 1 de cada 10.000 personas):

- afecciones cutáneas graves con formación de ampollas que pueden ser letales. Puede aparecer enrojecimiento, a menudo asociado con las ampollas, en la piel o en la mucosa, como el interior de la boca, las áreas genitales o los párpados, y puede desarrollarse fiebre.
- reaparición de una infección previa de hepatitis B

El Rixathon también puede ocasionar cambios en las pruebas de laboratorio llevadas a cabo por su médico. Si toma Rixathon con otros medicamentos, algunos de los efectos secundarios pueden deberse a otros medicamentos.

Informes de efectos secundarios

Si tiene algún efecto secundario, hable con su médico, farmacéutico o personal de enfermería. Esto incluye cualquier efecto secundario que no esté incluido en este prospecto. También puede informar efectos secundarios directamente a través del sistema nacional de informes indicado en el Apéndice V. Al informar los efectos secundarios, usted puede ayudar a brindar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Interacciones:

Informe a su médico, personal de enfermería o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye medicamentos obtenidos sin receta y medicamentos a base de hierbas. Esto se debe a que el Rixathon puede afectar la forma en que funcionan otros medicamentos. Además, algunos otros medicamentos pueden afectar la forma en que funciona Rixathon.

En particular, informe al doctor:

- si toma algún medicamento para la presión arterial alta. Tal vez le pidan que no tome estos otros medicamentos 12 horas antes de recibir Rixathon. Esto se debe a que algunas personas experimentan un descenso en la presión arterial mientras reciben Rixathon.
- si alguna vez ha tomado medicamentos que afectan su sistema inmune, como

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



quimioterapia o medicamentos inmunosupresores.

Si alguna de las situaciones anteriores se aplica en su caso (o no está seguro), hable con su médico, personal de enfermería o farmacéutico antes de que le administren Rixathon.

Vía de administración: Infusión intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Rixathon le será administrado por un médico o personal de enfermería que tiene experiencia en el uso de este tratamiento. Lo examinarán atentamente mientras recibe este medicamento. Esto se realiza en caso de que sufra efectos secundarios. Siempre recibirá Rixathon por goteo (infusión intravenosa).

Medicamentos administrados antes de cada dosis de Rixathon

Antes de recibir Rixathon recibirá otros medicamentos (premedicación) para prevenir o reducir los posibles efectos secundarios.

En qué cantidad y con qué frecuencia recibirá su tratamiento

- a) Si es tratado para linfoma no Hodking
 - Si recibe Rixathon solo
Recibirá Rixathon una vez por semana durante 4 semanas. Es posible que reciba ciclos repetidos de tratamiento con Rixathon.
 - Si recibe Rixathon con quimioterapia
Se le administrará Rixathon el mismo día que su quimioterapia. Generalmente se administra cada 3 semanas hasta 8 veces.
 - Si responde bien al tratamiento, puede recibir Rixathon como tratamiento de mantenimiento cada 2 o 3 meses durante dos años. Su doctor puede modificar esto, según cómo responda al medicamento.
- b) Si recibe tratamiento para leucemia linfocítica crónica

Cuando es tratado con Rixathon en combinación con quimioterapia, usted recibirá infusiones de Rixathon el día 0 del ciclo 1 y luego el día 1 de cada ciclo durante 6 ciclos en total. Cada ciclo tiene una duración de 28 días. La quimioterapia debe administrarse después de la infusión de Rixathon. Su médico decidirá si usted debe recibir terapia de respaldo concomitante.

- c) Si recibe tratamiento por artritis reumatoide

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



Cada ciclo de tratamiento se compone de dos infusiones separadas administradas con 2 semanas de separación. Es posible que reciba ciclos repetidos de tratamiento con Rixathon. Según los síntomas de su enfermedad, su médico decidirá cuándo debe recibir más Rixathon. Puede ser meses más tarde.

- d) Si recibe tratamiento para la poliangitis granulomatosa o poliangitis microscópica

El tratamiento con Rixathon usa cuatro infusiones separadas administradas en intervalos semanales. Generalmente se administrarán corticosteroides por inyección antes de iniciar el tratamiento con Rixathon. Su médico puede iniciar en cualquier momento la administración de corticosteroides por vía oral para tratar su afección.

Si tiene alguna otra pregunta respecto del uso de este medicamento, consulte con su médico, farmacéutico o personal de enfermería.

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. 2018009541 emitido mediante Acta No. 08 de 2018, numeral 3.2.2.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante Radicado No. 20181097193

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 08 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 la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

- Cada vial por 10mL contiene 100mg de Rituximab

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



- Cada vial por 50mL contiene 500mg de Rituximab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con lnh de células b indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia. Rituximab en combinación con CHOP para tratamiento de pacientes con linfomas con células b grandes.

Tratamiento de primera línea en pacientes con Linfoma no Hodgkin indolente de células B, en combinación con quimioterapia a base de CVP. Rituximab en asociación con metrotexate en el tratamiento de la artritis reumatoidea activa. Terapia de mantenimiento con LNH folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.

Tratamiento en primera línea de la leucemia linfocítica crónica (llc) en asociación con quimioterapia. Rituximab en asociación con quimioterapia para tratamiento de leucemia linfocítica crónica (llc) recidivante o refractaria. Tratamiento de la vasculitis activa grave asociada a anca (anticuerpos anticopasma de los neutrófilos) en combinación con glucocorticoides.

Contraindicaciones:

No tome Rixathon si

- es alérgico al rituximab, otras proteínas similares al rituximab, o cualquier otro ingrediente de este medicamento
- tiene una infección activa grave en el momento
- tiene un sistema inmune débil.
- tiene una falla cardíaca grave o una enfermedad cardíaca grave no controlada y tiene artritis reumatoide, poliangitis granulomatosa o poliangitis microscópica.

Precauciones y advertencias:

Hable con su médico, personal de enfermería o farmacéutico antes de que le administren Rixathon si:

- alguna vez tuvo, o puede tener ahora, una infección por hepatitis. Esto es porque en algunos casos, Rixathon podría causar que la hepatitis B vuelva a activarse, lo que puede ser mortal en algunos casos raros. Los pacientes que alguna vez han tenido infección por hepatitis B

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



serán revisados cuidadosamente por su médico para detectar señales de esta infección.

- **si alguna vez ha tenido problemas cardíacos (como angina, palpitaciones o insuficiencia cardíaca) o problemas de respiración.**

Si alguna de las situaciones anteriores se aplica en su caso (o no está seguro), hable con su médico, personal de enfermería o farmacéutico antes de que le administren Rixathon. Su médico tal vez deba brindarle cuidados especiales durante su tratamiento con Rixathon.

Si padece de artritis reumatoide, poliangitis granulomatosa o poliangitis microscópica también dígaselo a su médico

- **si cree que puede tener una infección, incluso una leve como un resfriado. Las células afectadas por Rixathon ayudan a combatir la infección y debe esperar hasta que la infección haya pasado antes de recibir Rixathon. También cuénteles a su médico si tuvo muchas infecciones en el pasado o sufre de infecciones graves.**
- **Si cree que puede necesitar vacunas en el futuro cercano, incluidas las vacunas necesarias para viajar a otros países. Algunas vacunas no deben administrarse en el mismo momento que Rixathon o en los meses posteriores al uso de Rixathon. Su médico verificará si debe recibir alguna vacuna antes de recibir Rixathon.**

Niños y adolescentes

Hable con su médico, personal de enfermería o farmacéutico antes de recibir este medicamento si usted, o su hijo/a, son menores de 18 años. Esto es porque no existe mucha información sobre el uso de rituximab en niños y jóvenes.

Reacciones Adversas:

Como todos los medicamentos, este puede producir efectos secundarios, aunque no afecten a todas las personas.

La mayoría de los efectos secundarios son leves a moderados pero algunos pueden ser graves y requerir tratamiento. En ocasiones raras, algunas de estas reacciones han sido fatales.

Reacciones a la infusión

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



Durante o dentro de las 2 primeras horas a partir de la primera infusión puede experimentar fiebre, escalofríos y temblores. Con menor frecuencia, algunos pacientes pueden experimentar dolor en el lugar de aplicación de la infusión, ampollas, picazón, náuseas, cansancio, dolor de cabeza, dificultades respiratorias, hinchazón de la lengua o garganta, picazón o goteo nasal, vómitos, sofocación o palpitaciones, ataque cardíaco o número bajo de plaquetas. Si padece de enfermedad cardíaca o angina, estas reacciones podrían empeorar. Infórmele a la persona que le administra la infusión de inmediato si desarrolla alguno de estos síntomas, ya que tal vez sea necesario ralentizar o detener la administración de la infusión. Tal vez requiera tratamiento adicional como un antihistamínico o paracetamol. Cuando se detengan los síntomas, o mejore, se puede continuar con la infusión. Es menos probable que se produzcan estas reacciones después de la segunda infusión. Su médico puede decidir detener su tratamiento con Rixathon si estas reacciones son graves.

Infecciones

Infórmele a su médico de inmediato si tiene señales de una infección incluidos:

- fiebre, tos, dolor de garganta, dolor ardiente al circular orina o sensación de debilidad o malestar general
- pérdida de memoria, dificultar para pensar, dificultar para caminar o pérdida de visión: pueden deberse a una infección cerebral grave muy rara, que ha sido fatal (leucoencefalopatía multifocal progresiva o LMP).

Es posible que desarrolle infecciones con mayor facilidad durante su tratamiento con Rixathon. A menudo son resfriados, pero ha habido casos de neumonía o infecciones urinarias. Están listadas debajo en “Otros efectos secundarios”.

Si está recibiendo tratamiento para artritis reumatoide, también encontrará esta información en la Tarjeta de alerta para el paciente que le ha dado su médico. Es importante que conserve esta Tarjeta de alerta y se la muestre a su pareja o cuidador.

Reacciones cutáneas

En raras ocasiones, pueden producirse afecciones cutáneas graves con formación de ampollas que pueden ser letales. Puede aparecer enrojecimiento,

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



a menudo asociado con las ampollas, en la piel o en la mucosa, como el interior de la boca, las áreas genitales o los párpados, y puede desarrollarse fiebre. Informe de inmediato a su médico si tiene cualquiera de estos síntomas.

Estos efectos secundarios son los siguientes:

b) Si recibe tratamiento para linfoma de Hodgkin o leucemia linfocítica crónica

Efectos secundarios muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- infecciones virales o bacterianas, bronquitis
- baja cantidad de glóbulos blancos, con o sin fiebre o glóbulos llamados “plaquetas”
- sentir ganas de vomitar (náuseas)
- zonas sin cabello en la cabeza, escalofríos, dolor de cabeza
- disminución de la inmunidad, debido a niveles más bajos de anticuerpos llamados “inmunoglobulina” (IgG) en la sangre que ayudan a proteger de la infección

Efectos secundarios frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- infecciones de la sangre (sepsis), neumonía, herpes zóster, resfrío, infecciones de los bronquios, infecciones micóticas, infecciones de origen desconocido, inflamación sinusal, hepatitis B
- baja cantidad de glóbulos rojos (anemia), baja cantidad de todos los glóbulos
- reacciones alérgicas (hipersensibilidad)
- nivel elevado de azúcar en sangre, pérdida de peso, hinchazón en el rostro y cuerpo, niveles altos de la enzima “LDH” en la sangre, niveles bajos de calcio en sangre
- sensación anormal en la piel: como entumecimiento, hormigueo, picazón, ardor, sensación de movimiento bajo la piel, tacto reducido
- sensación de inquietud, problemas para quedarse dormido
- enrojecimiento intenso en el rostro y otras áreas de la piel
- como consecuencia de la dilatación de los vasos sanguíneos
- sensación de mareo o ansiedad
- aumento de la producción de lágrimas, problemas en el conducto

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



- lagrimal, ojo inflamado (conjuntivitis)
- zumbido en los oídos, dolor de oídos
- problemas cardíacos, como ataque cardíaco, ritmo cardíaco inestable o acelerado
- presión arterial alta o baja (sobre todo presión arterial baja al permanecer de pie)
- contracción de los músculos en las vías respiratorias que causa silbido (bronco espasmos), inflamación, irritación de los pulmones, garganta o senos, falta de aire, goteo nasal
- descomponerse (vomitar), diarrea, dolor estomacal, irritación o úlceras en la garganta y boca, problemas para tragar, constipación, indigestión
- trastornos alimenticios, no comer demasiado, que provocan pérdida de peso
- urticaria, aumento de la sudoración, sudores nocturnos
- problemas musculares: como músculos comprimidos, dolor en las articulaciones o músculos, dolor en la espalda y cuello
- molestia general o sensación de incomodidad o cansancio, temblores, síntomas de gripe
- insuficiencia orgánica múltiple.

Efectos secundarios poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- problemas con la coagulación de la sangre, disminución en la producción de glóbulos rojos y aumento de la destrucción de glóbulos rojos (anemia hemolítica aplásica), nódulos linfáticos hinchados o inflamados
- estado anímico bajo y falta de interés o goce al realizar actividades, nerviosismo
- problemas con el gusto, como cambios en el gusto de las comidas
- problemas cardíacos, como frecuencia cardíaca reducida o dolor en el pecho (angina)
- asma, poco oxígeno en los órganos
- hinchazón estomacal.

Efectos secundarios muy raros (pueden afectar a 1 de cada 10.000 personas):

- aumento a corto plazo de la cantidad de algunos tipos de anticuerpos en la sangre (llamados inmunoglobulinas, IgM), alteraciones químicas en la sangre causadas por la descomposición de células cancerígenas que

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



mueren

- **daño neurológico en los brazos y piernas, parálisis facial**
- **insuficiencia cardíaca**
- **inflamación de los vasos sanguíneos incluyendo los que producen síntomas cutáneos**
- **insuficiencia respiratoria**
- **daño en la pared intestinal (perforación)**
- **problemas cutáneos graves que causan ampollas y pueden ser letales. Puede aparecer enrojecimiento, a menudo asociado con las ampollas, en la piel o en la mucosa, como el interior de la boca, las áreas genitales o los párpados, y puede desarrollarse fiebre.**
- **insuficiencia renal**
- **pérdida grave de visión**

Desconocidos (no se sabe con qué frecuencia ocurren estos efectos secundarios):

- **una reducción en los glóbulos blancos que no sucede de inmediato**
- **número reducido de plaquetas justo después de la infusión; esto se puede revertir, pero puede ser fatal en casos raros**
- **pérdida de audición, pérdida de otros sentidos**

b) Si recibe tratamiento por artritis reumatoide

Efectos secundarios muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- **Infecciones como neumonía (bacteriana)**
- **Dolor al circular agua (infección en el tracto urinario)**
- **Reacciones alérgicas que seguramente ocurren durante una infusión, pero pueden ocurrir hasta 24 horas después de la infusión**
- **Cambios en la presión arterial, náusea, sarpullido, fiebre, picazón, goteo nasal o nariz tapada y estornudo, temblor, pulso cardíaco acelerado, y cansancio**
- **Dolor de cabeza**
- **Cambios en las pruebas de laboratorio realizados por su médico. Estos incluyen una disminución en la cantidad de algunas proteínas específicas en la sangre (inmunoglobulinas) que ayudan a proteger contra la infección.**

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



Efectos secundarios frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Infecciones como inflamación de los bronquios (bronquitis)
- Sensación de saciedad, dolor punzante detrás de la nariz, mejillas y ojos (sinusitis), dolor abdominal, vómitos y diarrea, problemas de respiración
- Infección micótica en los pies (pie de atleta)
- Niveles altos de colesterol en la sangre
- Sensaciones anormales en la piel, como entumecimiento, hormigueo, picazón o ardor, ciática, migraña, mareos
- Caída del cabello
- Ansiedad, depresión
- Indigestión, diarrea, reflujo ácido, irritación o ulceración en la garganta y boca
- Dolor en el estómago, espalda, músculos o articulaciones

Efectos secundarios poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Retención de líquidos excesiva en el rostro y cuerpo
- Inflamación, irritación u opresión en los pulmones y la garganta, tos
- Reacciones cutáneas incluida la urticaria, picazón y sarpullido
- Reacciones alérgicas incluidas la sibilancia o falta de aire, hinchazón del rostro y lengua, colapso

Efectos secundarios muy raros (pueden afectar a 1 de cada 10.000 personas):

- Un complejo de síntomas que se producen después de algunas semanas luego de una infusión de rituximab, incluidas las reacciones alérgicas como sarpullido, picazón, dolor de las articulaciones, glándulas linfáticas hinchadas y fiebre
- Afecciones cutáneas graves con formación de ampollas que pueden ser letales. Puede aparecer enrojecimiento, a menudo asociado con las ampollas, en la piel o en la mucosa, como el interior de la boca, las áreas genitales o los párpados, y puede desarrollarse fiebre.

d) Si recibe tratamiento para la poliangitis granulomatosa o poliangitis microscópica

Efectos secundarios muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):



- infecciones, como infecciones respiratorias, infecciones del tracto urinario (dolor cuando circula agua), resfriados e infecciones de herpes
- reacciones alérgicas que son más propensas a producirse durante una infusión, pero pueden producirse hasta 24 horas después de la infusión
- diarrea
- tos o falta de aire
- sangrados nasales
- presión arterial elevada
- dolor en las articulaciones o espalda
- contracción muscular o temblores
- mareos
- estremecimiento (temblores, a menudo en las manos)
- dificultad para dormir (insomnio)
- hinchazón de las manos o tobillos

Otros efectos secundarios raramente informados debido al rituximab incluyen la disminución del número de glóbulos blancos en sangre (neutrófilos) que ayudan a combatir la infección. Algunas infecciones pueden ser graves
Efectos secundarios frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- indigestión
- Estreñimiento
- sarpullidos en la piel, incluido el acné o granos
- enrojecimiento de la piel
- nariz tapada
- músculos comprimidos o adoloridos
- dolor en los músculos o en las manos o pies
- nivel bajo de glóbulos rojos (anemia)
- cantidad baja de plaquetas en sangre
- aumento de la cantidad de potasio en la sangre
- cambios en el ritmo cardíaco, o latidos más rápidos que lo normal

Efectos secundarios muy raros (pueden afectar a 1 de cada 10.000 personas):

- afecciones cutáneas graves con formación de ampollas que pueden ser letales. Puede aparecer enrojecimiento, a menudo asociado con las ampollas, en la piel o en la mucosa, como el interior de la boca, las áreas genitales o los párpados, y puede desarrollarse fiebre.

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



- reaparición de una infección previa de hepatitis B

El Rixathon también puede ocasionar cambios en las pruebas de laboratorio llevadas a cabo por su médico. Si toma Rixathon con otros medicamentos, algunos de los efectos secundarios pueden deberse a otros medicamentos.

Informes de efectos secundarios

Si tiene algún efecto secundario, hable con su médico, farmacéutico o personal de enfermería. Esto incluye cualquier efecto secundario que no esté incluido en este prospecto. También puede informar efectos secundarios directamente a través del sistema nacional de informes indicado en el Apéndice V. Al informar los efectos secundarios, usted puede ayudar a brindar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Interacciones:

Informe a su médico, personal de enfermería o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye medicamentos obtenidos sin receta y medicamentos a base de hierbas. Esto se debe a que el Rixathon puede afectar la forma en que funcionan otros medicamentos. Además, algunos otros medicamentos pueden afectar la forma en que funciona Rixathon.

En particular, informe al doctor:

- si toma algún medicamento para la presión arterial alta. Tal vez le pidan que no tome estos otros medicamentos 12 horas antes de recibir Rixathon. Esto se debe a que algunas personas experimentan un descenso en la presión arterial mientras reciben Rixathon.
- si alguna vez ha tomado medicamentos que afectan su sistema inmune, como quimioterapia o medicamentos inmunosupresores.

Si alguna de las situaciones anteriores se aplica en su caso (o no está seguro), hable con su médico, personal de enfermería o farmacéutico antes de que le administren Rixathon.

Vía de administración: Infusion intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Rixathon le será administrado por un médico o personal de enfermería que tiene

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



experiencia en el uso de este tratamiento. Lo examinarán atentamente mientras recibe este medicamento. Esto se realiza en caso de que sufra efectos secundarios.

Siempre recibirá Rixathon por goteo (infusión intravenosa).

Medicamentos administrados antes de cada dosis de Rixathon

Antes de recibir Rixathon recibirá otros medicamentos (premedicación) para prevenir o reducir los posibles efectos secundarios.

En qué cantidad y con qué frecuencia recibirá su tratamiento

e) Si es tratado para linfoma no Hodking

- Si recibe Rixathon solo

Recibirá Rixathon una vez por semana durante 4 semanas. Es posible que reciba ciclos repetidos de tratamiento con Rixathon.

- Si recibe Rixathon con quimioterapia

Se le administrará Rixathon el mismo día que su quimioterapia. Generalmente se administra cada 3 semanas hasta 8 veces.

- Si responde bien al tratamiento, puede recibir Rixathon como tratamiento de mantenimiento cada 2 o 3 meses durante dos años. Su doctor puede modificar esto, según cómo responda al medicamento.

f) Si recibe tratamiento para leucemia linfocítica crónica

Cuando es tratado con Rixathon en combinación con quimioterapia, usted recibirá infusiones de Rixathon el día 0 del ciclo 1 y luego el día 1 de cada ciclo durante 6 ciclos en total. Cada ciclo tiene una duración de 28 días. La quimioterapia debe administrarse después de la infusión de Rixathon. Su médico decidirá si usted debe recibir terapia de respaldo concomitante.

g) Si recibe tratamiento por artritis reumatoide

Cada ciclo de tratamiento se compone de dos infusiones separadas administradas con 2 semanas de separación. Es posible que reciba ciclos repetidos de tratamiento con Rixathon. Según los síntomas de su enfermedad, su médico decidirá cuándo debe recibir más Rixathon. Puede ser meses más tarde.

h) Si recibe tratamiento para la poliangitis granulomatosa o poliangitis microscópica

Acta No. 01 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

El tratamiento con Rixathon usa cuatro infusiones separadas administradas en intervalos semanales. Generalmente se administrarán corticosteroides por inyección antes de iniciar el tratamiento con Rixathon. Su médico puede iniciar en cualquier momento la administración de corticosteroides por vía oral para tratar su afección.

Si tiene alguna otra pregunta respecto del uso de este medicamento, consulte con su médico, farmacéutico o personal de enfermería.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, el Inserto debe ajustarse a las indicaciones del presente concepto y presentarlo junto con la solicitud de Registro Sanitario.

En cuanto al plan de gestión de riesgos, PGR. Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a los requerimientos. Se solicita mantener informado al grupo de farmacovigilancia de cambios de seguridad que se presenten durante el desarrollo de los estudios propuesto post-comercialización y que afecten el perfil riesgo / beneficio del producto. Por lo pronto, la información anexa no refiere cambios en seguridad.

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. PANZYGA 100 mg/mL

Expediente : 20142117
Radicado : 20181048268 / 20181172350
Fecha : 27/08/2018
Interesado : Pint Pharma Colombia S.A.S.

Composición: Cada mL contiene 100mg de Inmunoglobulina humana normal

Acta No. 01 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
(t) 2948700
www.invima.gov.co





Forma farmacéutica: Solución para Infusión

Indicaciones:

Terapia de reemplazo en adultos, y niños y adolescentes (0-18 años) en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (SIP) con alteración de la producción de anticuerpos.
- Hipogamaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica, en los cuales los antibióticos profilácticos han fallado.
- Hipogamaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes en fase estable del mieloma múltiple que no responden a inmunización contra neumococo.
- Hipogamaglobulinemia en pacientes después de trasplante alogénico de células hematopoyéticas (HSCT).
- SIDA Congénito con infecciones bacterianas recurrentes.

Inmunomodulación en adultos, y niños y adolescentes (0-18 años) en:

- Trombocitopenia Primaria inmune (TPI), en pacientes con alto riesgo de hemorragia o que necesitan corregir la cuenta plaquetaria previo a cirugía.
- Síndrome de Guillain Barré.
- Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC). Sólo se dispone de limitada experiencia del uso de inmunoglobulinas intravenosas en niños con PDIC.
- Neuropatía Motora Multifocal (NMM).
- Enfermedad de Kawasaki

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a uno de los excipientes. Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas, principalmente en los pacientes con anticuerpos anti-IgA

Precauciones y advertencias:

Algunas de las reacciones adversas graves pueden producirse por la velocidad de la infusión. La velocidad de infusión recomendada debe respetarse con rigor. Los pacientes deben ser sometidos a un control estricto durante la duración de la infusión con el fin de detectar cualquier síntoma de intolerancia.

Algunas reacciones adversas se pueden presentar con mayor frecuencia:

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



- En caso de una velocidad elevada de infusión.
- En los pacientes que reciban inmunoglobulinas humanas normales por primera vez o, en casos poco frecuentes, ante un cambio de inmunoglobulina humana normal o cuando haya transcurrido un tiempo prolongado desde la última infusión.

A menudo, las posibles complicaciones se pueden evitar asegurándose de que los pacientes:

- No presenten hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas normales, inyectando inicialmente el producto a una baja velocidad (0,6–1,2 mL/kg/h).
- Sean sometidos a un control estricto con el fin de detectar cualquier síntoma durante la infusión. Lo anterior aplica principalmente en pacientes sin tratamiento previo con inmunoglobulinas humanas normales, en pacientes que hayan cambiado de otro producto de Ig IV o cuando haya transcurrido un tiempo prolongado desde la última infusión, para los cuales se debe llevar un seguimiento durante la primera infusión y la primera hora luego de la infusión con el fin de detectar signos de intolerancia. Los demás pacientes deben ser vigilados durante al menos 20 minutos después de la administración.

En caso de alguna reacción adversa, se debe reducir la velocidad de administración o detener la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y la gravedad de la reacción adversa.

En caso de choque, se debe implementar el tratamiento médico estándar apropiado.

Para todos los pacientes, la administración de Ig IV requiere:

- Una hidratación suficiente antes del inicio de la infusión de Ig IV.
- Un control de la diuresis.
- Un control del nivel de creatinina sérica.
- Una prevención del uso concomitante de diuréticos del asa.

Hipersensibilidad

Las reacciones reales de hipersensibilidad son poco frecuentes. Pueden aparecer en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

Las Ig IV no están indicadas en pacientes con deficiencia selectiva de IgA, en cuyo caso la deficiencia de IgA es la única alteración observada.

En casos aislados, las inmunoglobulinas humanas normales pueden inducir un descenso de la presión arterial asociada a una reacción anafiláctica, incluso en



pacientes que hayan presentado una buena tolerancia a un tratamiento anterior con inmunoglobulinas humanas normales.

Eventos tromboembólicos

Existe evidencia clínica de una correlación entre la administración de Ig IV y la aparición de manifestaciones tromboembólicas, como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ictus), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda. Estas manifestaciones podrían derivar de un aumento relativo de la viscosidad de la sangre debido a un aporte elevado de inmunoglobulinas en los pacientes en riesgo. Se requiere precaución al momento de prescribir y realizar una infusión de Ig IV en pacientes obesos y en aquellos con factores de riesgo preexistentes de eventos tromboticos (como edad avanzada, hipertensión, diabetes y antecedentes de afecciones vasculares o episodios tromboticos, pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o hereditarios, pacientes inmovilizados por periodos prolongados, pacientes con hipovolemia grave, y pacientes con enfermedades que aumenten la viscosidad sanguínea).

En los pacientes con riesgo de presentar reacciones tromboembólicas, los productos de Ig IV se deben administrar a una mínima velocidad de infusión y con las dosis más bajas posibles.

Insuficiencia renal aguda

Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda en pacientes tratados con Ig IV. En la mayoría de los casos, se identificaron factores de riesgo, como insuficiencia renal preexistente, diabetes, hipovolemia, sobrepeso, administración concomitante de medicamentos nefrotóxicos o edad superior a los 65 años.

En caso de insuficiencia renal, se recomienda considerar suspender el tratamiento con Ig IV. A pesar de que los casos de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado al uso de un gran número de productos de Ig IV autorizados que contenían diferentes excipientes, como sacarosa, glucosa y maltosa, aquellos que contenían sacarosa como estabilizador representaron una porción significativa del número total. En los pacientes en riesgo, se puede contemplar el uso de productos de Ig IV que no contengan tales excipientes. Panzyga no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En los pacientes con un riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos de Ig IV se deben administrar a una mínima velocidad de infusión y con las dosis más bajas posibles.

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



Síndrome de meningitis aséptica (SMA)

Se han notificado casos de síndrome de meningitis aséptica, asociados al tratamiento con Ig IV. Se ha observado remisión del SMA tras algunos días de suspender el tratamiento con Ig IV, sin secuelas. El síndrome inicia, por lo general, a las horas o hasta 2 días después del tratamiento con Ig IV. Los análisis de líquido cefalorraquídeo suelen dar positivo, con una pleocitosis que puede llegar a miles de células por mm³, esencialmente del tipo granulocitario, y una elevación del nivel proteico de hasta varias centenas de mg/dl.

El SMA puede aparecer con mayor frecuencia en asociación con un tratamiento con Ig IV en dosis elevadas (2 g/kg).

Anemia hemolítica

Los productos de Ig IV pueden contener anticuerpos de grupo sanguíneo que son capaces de actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de los eritrocitos por parte de las inmunoglobulinas, lo que provoca una reacción antiglobulina directa positiva (prueba de Coombs) y, en casos aislados, una hemólisis. Es posible que se produzca una anemia hemolítica luego de un tratamiento con Ig IV, por causa del aumento de secuestro de eritrocitos. Los pacientes tratados con Ig IV deben ser vigilados con el fin de detectar todos los signos clínicos y síntomas de hemólisis.

Interferencias con pruebas serológicas

Luego de la inyección de inmunoglobulinas, el aumento transitorio de la tasa de diferentes anticuerpos transferidos de manera pasiva a la sangre del paciente puede ser el origen de falsos positivos en los resultados serológicos.

La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitarios, como los A, B o D, puede interferir en algunas pruebas serológicas relacionadas con los anticuerpos eritrocitarios, como por ejemplo la prueba directa para antiglobulina (DAT, prueba de Coombs directa).

Agentes transmisibles

Las medidas estándar con miras a prevenir infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de los donantes, la detección de marcadores específicos de infección en las donaciones individuales y las mezclas plasmáticas, y la inclusión de etapas de

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



fabricación eficaces para la desactivación o la eliminación viral. Sin embargo, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmitir agentes infecciosos no se puede excluir por completo. Esto aplica también a los virus desconocidos o emergentes y a los otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran eficaces para virus con envoltura, como el VIH, el VHB y el VHC y para el virus sin envoltura VHA y el parvovirus B19.

Existe información clínica alentadora con respecto a la ausencia de transmisión de la hepatitis A o del parvovirus B19 con las inmunoglobulinas; además, se supone que el contenido de anticuerpos contribuye de manera importante a la seguridad viral.

Se recomienda firmemente que en cada administración de Panzyga, se registre el nombre y el número del lote del producto con el fin de mantener la trazabilidad entre el paciente y el lote del producto.

Contenido sódico

Este medicamento no contiene más de 0,03 mmol (o 0,69 mg) de sodio por mL. Esto se deberá tener en cuenta en los pacientes que sigan una dieta controlada de sodio.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones mencionadas aplican tanto a adultos como a niños.

Reacciones adversas:

Clasificación por órganos y sistemas (SOC) de MedDRA, según la secuencia	Reacción adversa	Frecuencia por infusión
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Hemólisis†, anemia, leucopenia	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuente
	Meningitis aséptica, hipoestesia, vértigo	Poco frecuente
Trastornos oculares	Prurito en el ojo	Poco frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Dolor de oído	Poco frecuente

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



Trastornos cardiacos	Taquicardia	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipertensión	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Frecuente
	Vómito, dolor abdominal, molestia abdominal	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético o rigidez	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia	Frecuente
	Escalofríos, dolor en el pecho, dolor, sensación de frío, astenia, cansancio, prurito en el lugar de infusión	Poco frecuente
Exploraciones complementarias	Aumento de la enzima hepática	Poco frecuente

†: caso asintomático

Interacciones: Vacunas vivas atenuadas

La administración de inmunoglobulinas puede alterar la eficacia de las vacunas vivas atenuadas, como la vacuna contra el sarampión, las paperas, la rubéola, y la varicela, por un periodo que varía de 6 semanas a 3 meses. Después de la administración de este medicamento, debe respetarse un intervalo de 3 meses antes de la aplicación de cualquier vacuna viva atenuada. En el caso del sarampión, la alteración puede perdurar por máximo 1 año. En consecuencia, los pacientes que reciban la vacuna contra el sarampión deben tener su tasa de anticuerpos controlada

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Los esquemas posológicos recomendados se recogen en la siguiente tabla

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



Indicación	Dosis	Frecuencia de infusión
Tratamiento de sustitución en inmunodeficiencia primaria	Dosis de carga: 0,4-0,8 g/kg Dosis de mantenimiento: 0,2-0,8 g/kg	Cada 3-4 semanas para obtener una concentración mínima de IgG de al menos 5-6 g/l
Tratamiento de sustitución en inmunodeficiencia secundaria	0,2-0,4 g/kg	Cada 3-4 semanas para obtener una concentración mínima de IgG de al menos 5-6 g/l
SIDA congénito	0,2-0,4 g/kg	Cada 3-4 semanas
Hipogamaglobulinemia (<4 g/l) luego de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas	0,2-0,4 g/kg	Cada 3-4 semanas para obtener una concentración mínima de IgG por encima de 5 g/l
Efecto inmunomodulador: Trombocitopenia inmune primaria	0,8-1 g/kg o 0,4 g/kg/día	El día 1, posiblemente con una segunda administración en 3 días. De 2 a 5 días
Síndrome de Guillain-Barré	0,4 g/kg/día	Durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6-2 g/kg o 2 g/kg	En dosis repartidas en 2-5 días, en asociación con ácido acetilsalicílico. En una dosis, en asociación con ácido acetilsalicílico.

Población pediátrica

El esquema posológico en niños y adolescentes (de 0 a 18 años) no difiere del de los adultos, dado que para cada indicación, el esquema posológico se determina en función del peso corporal y se ajusta según la evolución clínica de las afecciones antes mencionadas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 01 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. 2018008836 emitido mediante Acta No. 06 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181048268
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181048268

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 06 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.4., 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 mL contiene 100mg de Inmunoglobulina humana normal

Forma farmacéutica: Solución para Infusión

Indicaciones:

Terapia de reemplazo en adultos, y niños y adolescentes (0-18 años) en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (SIP) con alteración de la producción de anticuerpos.
- Hipogamaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica, en los cuales los antibióticos profilácticos han fallado.
- Hipogamaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes en fase estable del mieloma múltiple que no responden a inmunización contra neumococo.
- Hipogamaglobulinemia en pacientes después de trasplante alogénico de células hematopoyéticas (HSCT).
- SIDA Congénito con infecciones bacterianas recurrentes.

Inmunomodulación en adultos, y niños y adolescentes (0-18 años) en:

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



- **Trombocitopenia Primaria inmune (TPI), en pacientes con alto riesgo de hemorragia o que necesitan corregir la cuenta plaquetaria previo a cirugía.**
- **Síndrome de Guillain Barré.**
- **Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC). Sólo se dispone de limitada experiencia del uso de inmunoglobulinas intravenosas en niños con PDIC.**
- **Neuropatía Motora Multifocal (NMM).**
- **Enfermedad de Kawasaki**

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a uno de los excipientes. Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas, principalmente en los pacientes con anticuerpos anti-IgA

Precauciones y advertencias:

Algunas de las reacciones adversas graves pueden producirse por la velocidad de la infusión. La velocidad de infusión recomendada debe respetarse con rigor. Los pacientes deben ser sometidos a un control estricto durante la duración de la infusión con el fin de detectar cualquier síntoma de intolerancia.

Algunas reacciones adversas se pueden presentar con mayor frecuencia:

- **En caso de una velocidad elevada de infusión.**
- **En los pacientes que reciban inmunoglobulinas humanas normales por primera vez o, en casos poco frecuentes, ante un cambio de inmunoglobulina humana normal o cuando haya transcurrido un tiempo prolongado desde la última infusión.**

A menudo, las posibles complicaciones se pueden evitar asegurándose de que los pacientes:

- **No presenten hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas normales, inyectando inicialmente el producto a una baja velocidad (0,6–1,2 mL/kg/h).**
- **Sean sometidos a un control estricto con el fin de detectar cualquier síntoma durante la infusión. Lo anterior aplica principalmente en pacientes sin tratamiento previo con inmunoglobulinas humanas normales, en pacientes que hayan cambiado de otro producto de Ig IV o cuando haya transcurrido un tiempo prolongado desde la última infusión, para los cuales se debe llevar un**

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



seguimiento durante la primera infusión y la primera hora luego de la infusión con el fin de detectar signos de intolerancia. Los demás pacientes deben ser vigilados durante al menos 20 minutos después de la administración.

En caso de alguna reacción adversa, se debe reducir la velocidad de administración o detener la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y la gravedad de la reacción adversa.

En caso de choque, se debe implementar el tratamiento médico estándar apropiado.

Para todos los pacientes, la administración de Ig IV requiere:

- **Una hidratación suficiente antes del inicio de la infusión de Ig IV.**
- **Un control de la diuresis.**
- **Un control del nivel de creatinina sérica.**
- **Una prevención del uso concomitante de diuréticos del asa.**

Hipersensibilidad

Las reacciones reales de hipersensibilidad son poco frecuentes. Pueden aparecer en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

Las Ig IV no están indicadas en pacientes con deficiencia selectiva de IgA, en cuyo caso la deficiencia de IgA es la única alteración observada.

En casos aislados, las inmunoglobulinas humanas normales pueden inducir un descenso de la presión arterial asociada a una reacción anafiláctica, incluso en pacientes que hayan presentado una buena tolerancia a un tratamiento anterior con inmunoglobulinas humanas normales.

Eventos tromboembólicos

Existe evidencia clínica de una correlación entre la administración de Ig IV y la aparición de manifestaciones tromboembólicas, como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ictus), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda. Estas manifestaciones podrían derivar de un aumento relativo de la viscosidad de la sangre debido a un aporte elevado de inmunoglobulinas en los pacientes en riesgo. Se requiere precaución al momento de prescribir y realizar una infusión de Ig IV en pacientes obesos y en aquellos con factores de riesgo preexistentes de eventos trombóticos (como edad avanzada, hipertensión, diabetes y antecedentes de afecciones vasculares o episodios trombóticos, pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o hereditarios, pacientes

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



inmovilizados por periodos prolongados, pacientes con hipovolemia grave, y pacientes con enfermedades que aumenten la viscosidad sanguínea).

En los pacientes con riesgo de presentar reacciones tromboembólicas, los productos de Ig IV se deben administrar a una mínima velocidad de infusión y con las dosis más bajas posibles.

Insuficiencia renal aguda

Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda en pacientes tratados con Ig IV. En la mayoría de los casos, se identificaron factores de riesgo, como insuficiencia renal preexistente, diabetes, hipovolemia, sobrepeso, administración concomitante de medicamentos nefrotóxicos o edad superior a los 65 años.

En caso de insuficiencia renal, se recomienda considerar suspender el tratamiento con Ig IV. A pesar de que los casos de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado al uso de un gran número de productos de Ig IV autorizados que contenían diferentes excipientes, como sacarosa, glucosa y maltosa, aquellos que contenían sacarosa como estabilizador representaron una porción significativa del número total. En los pacientes en riesgo, se puede contemplar el uso de productos de Ig IV que no contengan tales excipientes. Panzyga no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En los pacientes con un riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos de Ig IV se deben administrar a una mínima velocidad de infusión y con las dosis más bajas posibles.

Síndrome de meningitis aséptica (SMA)

Se han notificado casos de síndrome de meningitis aséptica, asociados al tratamiento con Ig IV. Se ha observado remisión del SMA tras algunos días de suspender el tratamiento con Ig IV, sin secuelas. El síndrome inicia, por lo general, a las horas o hasta 2 días después del tratamiento con Ig IV. Los análisis de líquido cefalorraquídeo suelen dar positivo, con una pleocitosis que puede llegar a miles de células por mm³, esencialmente del tipo granulocitario, y una elevación del nivel proteico de hasta varias centenas de mg/dl.

El SMA puede aparecer con mayor frecuencia en asociación con un tratamiento con Ig IV en dosis elevadas (2 g/kg).



Anemia hemolítica

Los productos de Ig IV pueden contener anticuerpos de grupo sanguíneo que son capaces de actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de los eritrocitos por parte de las inmunoglobulinas, lo que provoca una reacción antiglobulina directa positiva (prueba de Coombs) y, en casos aislados, una hemólisis. Es posible que se produzca una anemia hemolítica luego de un tratamiento con Ig IV, por causa del aumento de secuestro de eritrocitos. Los pacientes tratados con Ig IV deben ser vigilados con el fin de detectar todos los signos clínicos y síntomas de hemólisis.

Interferencias con pruebas serológicas

Luego de la inyección de inmunoglobulinas, el aumento transitorio de la tasa de diferentes anticuerpos transferidos de manera pasiva a la sangre del paciente puede ser el origen de falsos positivos en los resultados serológicos.

La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitarios, como los A, B o D, puede interferir en algunas pruebas serológicas relacionadas con los anticuerpos eritrocitarios, como por ejemplo la prueba directa para antiglobulina (DAT, prueba de Coombs directa).

Agentes transmisibles

Las medidas estándar con miras a prevenir infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de los donantes, la detección de marcadores específicos de infección en las donaciones individuales y las mezclas plasmáticas, y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la desactivación o la eliminación viral. Sin embargo, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmitir agentes infecciosos no se puede excluir por completo. Esto aplica también a los virus desconocidos o emergentes y a los otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran eficaces para virus con envoltura, como el VIH, el VHB y el VHC y para el virus sin envoltura VHA y el parvovirus B19.

Existe información clínica alentadora con respecto a la ausencia de transmisión de la hepatitis A o del parvovirus B19 con las inmunoglobulinas; además, se supone que el contenido de anticuerpos contribuye de manera importante a la seguridad viral.



Se recomienda firmemente que en cada administración de Panzyga, se registre el nombre y el número del lote del producto con el fin de mantener la trazabilidad entre el paciente y el lote del producto.

Contenido sódico

Este medicamento no contiene más de 0,03 mmol (o 0,69 mg) de sodio por mL. Esto se deberá tener en cuenta en los pacientes que sigan una dieta controlada de sodio.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones mencionadas aplican tanto a adultos como a niños.

Reacciones adversas:

Clasificación por órganos y sistemas (SOC) de MedDRA, según la secuencia	Reacción adversa	Frecuencia por infusión
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Hemólisis†, anemia, leucopenia	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuente
	Meningitis aséptica, hipoestesia, vértigo	Poco frecuente
Trastornos oculares	Prurito en el ojo	Poco frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Dolor de oído	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Taquicardia	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipertensión	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Frecuente

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



	Vómito, dolor abdominal, molestia abdominal	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético o rigidez	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia	Frecuente
	Escalofríos, dolor en el pecho, dolor, sensación de frío, astenia, cansancio, prurito en el lugar de infusión	Poco frecuente
Exploraciones complementarias	Aumento de la enzima hepática	Poco frecuente

†: caso asintomático

Interacciones: Vacunas vivas atenuadas

La administración de inmunoglobulinas puede alterar la eficacia de las vacunas vivas atenuadas, como la vacuna contra el sarampión, las paperas, la rubéola, y la varicela, por un periodo que varía de 6 semanas a 3 meses. Después de la administración de este medicamento, debe respetarse un intervalo de 3 meses antes de la aplicación de cualquier vacuna viva atenuada. En el caso del sarampión, la alteración puede perdurar por máximo 1 año. En consecuencia, los pacientes que reciban la vacuna contra el sarampión deben tener su tasa de anticuerpos controlada

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Los esquemas posológicos recomendados se recogen en la siguiente tabla

Indicación	Dosis	Frecuencia de infusión
Tratamiento de sustitución en inmunodeficiencia primaria	Dosis de carga: 0,4-0,8 g/kg Dosis de mantenimiento: 0,2-	Cada 3-4 semanas para obtener una concentración mínima de IgG de al menos 5-6 g/l

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



	0,8 g/kg	
Tratamiento de sustitución en inmunodeficiencia secundaria	0,2-0,4 g/kg	Cada 3-4 semanas para obtener una concentración mínima de IgG de al menos 5-6 g/l
SIDA congénito	0,2-0,4 g/kg	Cada 3-4 semanas
Hipogamaglobulinemia (<4 g/l) luego de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas	0,2-0,4 g/kg	Cada 3-4 semanas para obtener una concentración mínima de IgG por encima de 5 g/l
Efecto inmunomodulador: Trombocitopenia inmune primaria	0,8-1 g/kg o 0,4 g/kg/día	El día 1, posiblemente con una segunda administración en 3 días. De 2 a 5 días
Síndrome de Guillain-Barré	0,4 g/kg/día	Durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6-2 g/kg o 2 g/kg	En dosis repartidas en 2-5 días, en asociación con ácido acetilsalicílico. En una dosis, en asociación con ácido acetilsalicílico.

Población pediátrica

El esquema posológico en niños y adolescentes (de 0 a 18 años) no difiere del de los adultos, dado que para cada indicación, el esquema posológico se determina en función del peso corporal y se ajusta según la evolución clínica de las afecciones antes mencionadas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 18.2.0.0.N10

Acta No. 01 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 inserto y la información para prescribir allegados mediante radicado No. 20181048268.

Así mismo, una vez evaluada la versión número 3 del PGR se considera adecuado para las características 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.

3.2.6. TRUXIMA®

Expediente : 20128733
Radicado : 20181235762
Fecha : 16/11/2018
Interesado : Mundipharma Colombia S.A.S
Fabricante : Celltrion, Inc.

Composición:
Cada mL contiene 10 mg de rituximab

Forma farmacéutica:
Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:
Truxima está indicado en adultos para las siguientes indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con lnh de células b indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia. Truxima en combinación con CHOP para tratamiento de pacientes con linfomas con células b grandes.

Tratamiento de primera línea en pacientes con linfoma No Hodgkin indolente de células b, en combinación con quimioterapia a base de CVP.

Truxima en asociación con MTX (metrotexate) en el tratamiento de la artritis reumatoidea activa. Terapia de mantenimiento con lnh folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción. Tratamiento en primera línea de la leucemia linfocítica

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



crónica (LLC) en asociación con quimioterapia. Truxima en asociación con quimioterapia para tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC) recidivante o refractaria.

Tratamiento de la vasculitis activa grave asociada a anca (anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos) en combinación con glucocorticoides

Contraindicaciones:

Contraindicaciones para su uso en el linfoma no-Hodgkin y la leucemia linfocítica crónica:

Hipersensibilidad al principio activo o a las proteínas murinas o a cualquiera de los otros excipientes.

Infecciones graves y activas:

Pacientes en un estado gravemente inmunodeprimido.

Contraindicaciones para su uso en artritis reumatoide, Granulomatosis con poliangeitis y poliangeitis microscópica:

Hipersensibilidad al principio activo o a las proteínas murinas o a cualquiera de los otros excipientes.

Infecciones graves y activas:

Pacientes en un estado gravemente inmunodeprimido.

Insuficiencia cardíaca severa (New York Heart Association Clase IV) o enfermedad cardíaca grave, no controlada.

Precauciones y advertencias:

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y número de lote del producto administrado debe ser claramente registrado (o declarado) en el archivo del paciente.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Todos los pacientes tratados con Truxima para la artritis reumatoide, Granulomatosis con poliangeitis y poliangeitis microscópica deben tener la tarjeta de alerta con cada infusión. La tarjeta de alerta contiene información de seguridad importante para los

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



pacientes con respecto al potencial aumento del riesgo de infecciones, como la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Muy raros casos de LMP fatales se han reportado después del uso de rituximab. Los pacientes deben ser monitoreados a intervalos regulares para cualquier síntoma o signos neurológicos nuevos o peores que pueden ser indicativos de LMP. Si se sospecha de LMP, deberá interrumpirse además la administración hasta que se haya descartado una LMP. El médico debe evaluar al paciente para determinar si los síntomas son indicativos de disfunción neurológica, y si es así, si estos síntomas son indicativos de LMP. La consulta con un neurólogo se debe considerar como clínicamente indicada.

Si existe alguna duda, se debe considerar la evaluación adicional, incluyendo resonancia magnética preferiblemente con contraste, análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para el ADN del virus JC y repetir las evaluaciones neurológicas.

El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP que el paciente no puede notar (por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos). Los pacientes deben ser advertidos de reportar a su pareja o cuidadores acerca de su tratamiento, ya que pueden notar síntomas que el paciente no.

Si un paciente desarrolla LMP la dosificación de Truxima deberá suspenderse permanentemente.

Después de la reconstitución del sistema inmune en pacientes inmunocomprometidos con LMP, se ha observado la estabilización o la mejora de los resultados. Aún se desconoce si la detección precoz de la LMP y la suspensión de la terapia con Truxima pueden conducir a una estabilización similar o un mejor resultado.

Linfoma no-Hodgkin y leucemia linfocítica crónica

Reacciones relacionadas con la infusión

Truxima se asocia con reacciones relacionadas con la infusión, que pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas y / u otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citoquinas puede ser clínicamente indistinguible de las reacciones de hipersensibilidad aguda.

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



Este conjunto de reacciones que incluye el síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral y las reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad se describen a continuación.

Infusión severa - Las reacciones relacionadas con desenlace fatal se han reportado durante la post comercialización para uso de la formulación intravenosa de rituximab, con un inicio que van dentro de 30 minutos a 2 horas después de comenzar la primera infusión intravenosa de rituximab. Se caracterizaron por acontecimientos pulmonares y en algunos casos incluían lisis tumoral rápida y las características del síndrome de lisis tumoral, además de fiebre, escalofríos, rigidez, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas.

El síndrome de liberación de citoquinas grave se caracteriza por disnea grave, a menudo acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas de las características del síndrome de lisis tumoral tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, lactato deshidrogenasa elevada (LDH) y puede estar asociada con insuficiencia respiratoria aguda y la muerte. La insuficiencia respiratoria aguda puede ir acompañada de eventos tales como la infiltración intersticial pulmonar o edema, visible en una radiografía - rayo. El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de una o dos horas de iniciada la primera infusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden estar en mayor riesgo y deben ser tratados con una mayor precaución. Los pacientes que desarrollan un síndrome de liberación de citoquinas grave deben interrumpir la infusión inmediatamente y deben recibir el tratamiento sintomático agresivo. Dado que la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede ser seguido por deterioro, estos pacientes deben ser estrechamente monitoreados hasta que el síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o descartado. El tratamiento posterior de los pacientes después de la resolución completa de los signos y síntomas, raramente resulta en síndrome de liberación de citoquinas grave repetido.

Los pacientes con una alta carga tumoral o con un número alto ($\geq 25 \times 10^9 / L$) de células malignas circulantes, tales como pacientes con LLC, que pueden estar en mayor riesgo de síndrome de liberación de citoquinas especialmente grave, sólo deben ser tratados con extrema precaución. Estos pacientes deben ser monitoreados muy de cerca a lo largo de la primera infusión. Se debe considerar que el uso de una

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



velocidad de infusión reducido para la primera infusión en estos pacientes o una fracción de la dosificación de más de dos días durante el primer ciclo y cualquier ciclo subsiguiente si el recuento de linfocitos es todavía $> 25 \times 10^9 / L$.

Las reacciones adversas relacionadas con la infusión de todo tipo se han observado en el 77 % de los pacientes tratados con rituximab (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas acompañado de hipotensión y broncoespasmo en el 10 % de los pacientes). Estos síntomas son generalmente reversibles con la interrupción de la infusión de rituximab y administración de un antipirético, un antihistamínico, y, ocasionalmente, oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y glucocorticoides, si es necesario.

Las reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad, se han reportado después de la administración intravenosa de proteínas a los pacientes. A diferencia del síndrome de liberación de citoquinas, las verdaderas reacciones de hipersensibilidad suelen producirse en cuestión de minutos después de iniciar la infusión. Medicamentos para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad, como la epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides, deben estar disponibles para su uso inmediato en caso de una reacción alérgica durante la administración de Truxima. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecerse a las manifestaciones clínicas del síndrome de liberación de citoquinas (descrito anteriormente). Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han reportado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas.

Las reacciones reportadas en algunos casos fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

Dado que se puede producir hipotensión durante la administración de Truxima, se debe considerar interrumpir los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de la infusión de Truxima.

Trastornos cardíacos.

Se ha producido angina de pecho, arritmias cardíacas, tales como el aleteo auricular y la fibrilación, insuficiencia cardíaca y / o infarto de miocardio en los pacientes tratados con rituximab. Por lo tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y / o quimioterapia cardiotoxica deben ser estrechamente monitoreados.

Toxicidades hematológicas

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



A pesar de que Truxima no es mielosupresor en monoterapia, se debe tener precaución al considerar el tratamiento de pacientes con recuento de neutrófilos $< 1.5 \times 10^9 / L$ y / o recuento de plaquetas $< 75 \times 10^9 / L$, según la experiencia clínica en esta población es limitada. El rituximab se ha utilizado en 21 pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea y otros grupos de riesgo con una función de la médula ósea presumiblemente reducida sin inducir mielotoxicidad.

Deben llevarse a cabo conteos sanguíneos regulares completos, incluyendo neutrófilos y plaquetas, durante la terapia con Truxima.

Infecciones

Pueden ocurrir infecciones graves, incluso fatales, durante el tratamiento con Truxima. Truxima no debe ser administrado a pacientes con una infección activa, grave (por ejemplo, tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas).

Los médicos deben tener precaución cuando consideren el uso de Truxima en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a infecciones graves.

Han sido reportados casos de reactivación de hepatitis B en los sujetos que recibieron rituximab incluyendo hepatitis fulminante con desenlace fatal. La mayoría de estos pacientes habían estado expuestos también a la quimioterapia citotóxica. La información limitada de un estudio en pacientes con LLC en recaída / refractaria sugiere que el tratamiento con rituximab también puede empeorar el resultado de las infecciones por hepatitis B primarias. Se debe realizar el cribado de virus de la hepatitis B (VHB) en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Truxima. Como mínimo esta debe incluir estado de HBsAg y estado de HBcAb. Estos pueden complementarse con otros marcadores apropiados según las directrices locales. Los pacientes con enfermedad activa de la hepatitis B no deben ser tratados con Truxima. Los pacientes con serología positiva de la hepatitis B (HBsAg o bien HBcAb) deben consultar a los expertos en enfermedades del hígado antes de comenzar el tratamiento y deben ser monitoreados y administrados siguiendo los estándares médicos locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Se han reportado casos muy raros de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el uso post - comercialización de rituximab en LNH y LLC. La mayoría de los pacientes habían recibido rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas.

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



Inmunizaciones

La seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos, después de la terapia con Truxima no se ha estudiado para los pacientes con LNH y LLC y la vacunación con vacunas de virus vivos no es recomendable. Los pacientes tratados con Truxima no pueden recibir vacunas vivas. Sin embargo, con vacunas no vivas las tasas de respuesta pueden ser reducidas. En un estudio no aleatorizado, los pacientes con LNH de bajo grado en recaída que recibieron la monoterapia de rituximab cuando se compara con los controles no tratados sanos tenían una tasa de respuesta menor a la vacunación con antígeno de recuerdo del tétanos (16 % vs. 81 %) y neoantígeno de hemocianina de Lapa de ojo de cerradura (KLH) (4 % frente a 76 % cuando se evaluó por > 2 veces el título del anticuerpo). Para los pacientes con LLC son asumibles resultados similares teniendo en cuenta las similitudes entre ambas enfermedades pero no se han investigado en ensayos clínicos.

La media de los títulos de los anticuerpos pre - terapéuticos contra un panel de antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, gripe A, las paperas, la rubéola, varicela) se mantuvieron durante al menos 6 meses después del tratamiento con rituximab.

Reacciones cutáneas

Se han reportado reacciones graves en la piel, tales como necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el Síndrome de Stevens - Johnson, algunas con desenlace fatal. En caso de un evento de este tipo, con una sospechosa relación con Truxima, el tratamiento debe interrumpirse de forma permanente.

Artritis reumatoide, Granulomatosis con poliangiitis y poliangiitis microscópica

Metotrexato (MTX) poblaciones sin tratamiento farmacológico previo con artritis reumatoide.

El uso de Truxima no se recomienda en pacientes no tratados previamente con MTX ya que no ha sido establecida una relación riesgo - beneficio favorable.

Reacciones relacionadas con la infusión

Truxima se asocia con reacciones relacionadas con la infusión (RRI), que pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas y / u otros mediadores químicos. Siempre se debe administrar la premedicación con un fármaco antipirético / analgésico y un medicamento antihistamínico, antes de cada infusión de Truxima.

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



También se debe administrar premedicación con glucocorticoides en la artritis reumatoide antes de cada infusión de Truxima con el fin de reducir la frecuencia y severidad de las RRI.

Se han reportado RRI graves con resultado de muerte en pacientes con artritis reumatoide en el ajuste postcomercialización. En la artritis reumatoide, la mayoría de los eventos relacionados con la infusión, observados en los ensayos clínicos fueron de intensidad leve a moderada. Los síntomas más comunes fueron reacciones alérgicas como cefalea, prurito, irritación de la garganta, enrojecimiento, erupción cutánea, urticaria, hipertensión y pirexia. En general, la proporción de pacientes que experimentaron cualquier reacción a la infusión fue mayor después de la primera infusión seguida de la segunda infusión de cualquier curso de tratamiento. La incidencia de RRI se redujo con cursos posteriores. Las reacciones reportadas fueron generalmente reversibles con una reducción de la tasa, o la interrupción, de la infusión de rituximab y la administración de un antipirético, un antihistamínico y, de vez en cuando, si se requería, oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y glucocorticoides. Monitorear de cerca a los pacientes con enfermedades cardíacas preexistentes y los que experimentan reacciones adversas cardiopulmonares previas. Dependiendo de la severidad de la RRI y las intervenciones necesarias, suspender Truxima de manera temporal o permanente. En la mayoría de los casos, la infusión se puede reanudar a una reducción del 50 % en la tasa (por ejemplo, de 100 mg / h hasta 50 mg / h) cuando los síntomas hayan desaparecido por completo.

Los medicamentos para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, la epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides, se deben tener disponibles para su uso inmediato en caso de una reacción alérgica durante la administración de Truxima.

No existen datos sobre la seguridad de Truxima en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada (NYHA clase III) o enfermedad cardiovascular grave, no controlada. En los pacientes tratados con rituximab, se ha observado que la ocurrencia de condiciones cardíacas isquémicas preexistentes se convierte en sintomáticas, tales como angina de pecho, así como la fibrilación auricular y flúter. Por lo tanto, en pacientes con antecedentes de cardiopatía, y aquellos que experimentaron reacciones adversas cardiopulmonares previas, el riesgo de complicaciones cardiovasculares derivadas de las reacciones a la infusión se debe considerar antes del tratamiento con Truxima y los pacientes deben ser

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



estrechamente monitoreados durante la administración. Dado que se puede producir hipotensión durante la infusión de rituximab, debe considerarse la posibilidad de retirar la medicación antihipertensiva 12 horas antes de la infusión de Truxima.

Las RRI para los pacientes con Granulomatosis con poliangeitis y poliangeitis microscópica fueron similares a los observados en los pacientes con artritis reumatoide en ensayos clínicos.

Trastornos cardíacos

La angina de pecho, arritmias cardíacas, tales como el aleteo auricular y la fibrilación, insuficiencia cardíaca y / o infarto de miocardio se han producido en los pacientes tratados con rituximab. Por lo tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca deben ser estrechamente monitoreados.

Infecciones

Basándose en el mecanismo de acción de Truxima y el conocimiento de que las células B desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la respuesta inmune normal, los pacientes tienen un mayor riesgo de infección después de la terapia con Truxima). Pueden ocurrir infecciones graves, incluso fatales, durante el tratamiento con Truxima. Truxima no debe ser administrado en pacientes con una infección activa, grave (por ejemplo, tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas) o pacientes severamente inmunocomprometidos (por ejemplo, donde los niveles de CD4 o CD8 son muy bajos). Los médicos deben tener precaución cuando consideren el uso de Truxima en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con enfermedades subyacentes que puedan predisponer a infecciones graves, por ejemplo, hipogammaglobulinemia. Se recomienda determinar los niveles de inmunoglobulinas antes de iniciar el tratamiento con Truxima.

Los pacientes que reportan signos y síntomas de infección después del tratamiento con Truxima deben ser evaluados con prontitud y tratarse adecuadamente. Antes de administrar los ciclos siguientes del tratamiento con Truxima, los pacientes deben ser reevaluados para cualquier riesgo potencial de infecciones.

Se han reportado casos muy raros de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) fatal después del uso de rituximab para el tratamiento de la artritis reumatoide y enfermedades autoinmunes incluyendo lupus eritematoso sistémico (LES) y vasculitis.

Infecciones por hepatitis B

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



Se han reportado casos de reactivación de hepatitis B, incluyendo los que tienen un desenlace fatal, en la artritis reumatoide, Granulomatosis con poliangeitis y los pacientes poliangeitis microscópicas que reciben rituximab.

Se debe realizar el cribado del virus de la hepatitis B (VHB) en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Truxima. Como mínimo este debe incluir estado de HBsAg y estado de HBcAb. Estos pueden complementarse con otros marcadores apropiados según las directrices locales. Los pacientes con enfermedad activa de la hepatitis B no deben ser tratados con Truxima. Los pacientes con serología positiva de la hepatitis B (HBsAg o bien HBcAb) deben consultar a los expertos en enfermedades del hígado antes de comenzar el tratamiento y deben ser monitoreados y administrados siguiendo los estándares médicos locales para prevenir la reactivación de hepatitis B.

Neutropenia tardía

Medir los neutrófilos en la sangre antes de cada curso de Truxima, y regularmente hasta 6 meses después de la interrupción del tratamiento, y en los signos o síntomas de infección.

Reacciones cutáneas

Se han reportado reacciones graves en la piel, tales como necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el Síndrome de Stevens - Johnson, algunas con desenlace fatal. En caso de un evento de este tipo con presunta relación con Truxima, el tratamiento debe interrumpirse de forma permanente.

Inmunización

Los médicos deben revisar el estado de vacunación del paciente y seguir las pautas de vacunación vigente antes de proceder a la terapia con Truxima. La vacunación debe completarse al menos 4 semanas antes de la primera administración de Truxima.

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de la terapia con Truxima. Por lo tanto, no se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos mientras se trata con Truxima o mientras hay depleción de células B periféricas.

Los pacientes tratados con Truxima no pueden recibir vacunas vivas. Sin embargo, las tasas de respuesta a vacunas no vivas pueden ser reducidas. En un ensayo

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



aleatorio, los pacientes con artritis reumatoide tratados con rituximab y metotrexato tenían tasas de respuesta comparables a antígeno de recuerdo del tétanos (39% vs. 42%), la reducción de las tasas a la vacuna de polisacárido neumocócico (43% vs. 82% a por lo menos 2 serotipos de neumococo de anticuerpos), y neoantígeno KLH (47 % vs. 93 %), cuando se administra después de 6 meses rituximab en comparación con los pacientes sólo recibieron metotrexato. En caso de que se requieran vacunas no vivas mientras estaban recibiendo terapia con Truxima, estas deben ser completadas al menos 4 semanas antes de comenzar el próximo curso de Truxima.

En general, la experiencia de rituximab al repetir el tratamiento más de un año en la artritis reumatoide, la proporción de pacientes con detección de anticuerpos contra *S. pneumoniae*, gripe, paperas, rubéola, varicela y toxoide tetánico fueron generalmente similares a las proporciones al inicio del estudio.

Uso concomitante / secuencial de otros Farme en la artritis reumatoide

No se recomienda el uso concomitante de Truxima y terapias antirreumáticas distintas a las incluidas en la indicación y posología de artritis reumatoide.

Existen datos limitados de ensayos clínicos para evaluar plenamente la seguridad del uso secuencial de otros FAMEs (incluidos los inhibidores de FNT y otros productos biológicos) después de Truxima. Los datos disponibles indican que la tasa de infección clínicamente relevante es sin cambios cuando se utilizan este tipo de terapias en pacientes previamente tratados con rituximab Sin embargo, los pacientes deben ser estrechamente monitoreados para detectar signos de infección si se utilizan agentes biológicos y / o un FARME después de la terapia con Truxima.

Malignidad

Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de malignidad. Con base en la experiencia limitada con rituximab en pacientes con artritis reumatoide los datos actuales no parecen sugerir cualquier aumento en el riesgo de malignidad. Sin embargo, el posible riesgo para el desarrollo de los tumores sólidos no se puede excluir en este momento.

Reacciones adversas:

Experiencia de linfoma no-Hodgkin y leucemia linfocítica crónica

Resumen del perfil de seguridad

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



El perfil de seguridad global de rituximab en el linfoma no-Hodgkin y de LLC se basa en los datos de los pacientes de los ensayos clínicos y de correos de vigilancia de la comercialización. Estos pacientes fueron tratados con monoterapia de rituximab (como tratamiento de inducción o el tratamiento de mantenimiento después del tratamiento de inducción) o en combinación con quimioterapia.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia los medicamentos (RAM) en los pacientes tratados con rituximab eran RRI que se produjeron en la mayoría de los pacientes durante la primera infusión. La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente con las posteriores infusiones y es menor del 1 % después de ocho dosis de rituximab.

Los eventos infecciosos (predominantemente bacterianos y virales) ocurrieron en aproximadamente el 30 - 55 % de los pacientes durante los ensayos clínicos en pacientes con linfoma no-Hodgkin y en el 30 - 50 % de los pacientes durante los ensayos clínicos en pacientes con LLC

Las graves reacciones adversas reportadas u observadas más frecuentes fueron:

- RRI (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral)
- Infecciones
- Eventos cardiovasculares

Otras reacciones adversas graves reportadas incluyen reactivación de hepatitis B y LMP.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas reportadas con rituximab solo o en combinación con quimioterapia se resumen en la Tabla 1. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. 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 $< 1 / 1000$), muy raras ($< 1 / 10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las RAM identificadas solamente durante la vigilancia post comercialización, y para los cuales no se pudo estimar una frecuencia, se enumeran bajo "no conocido".



Tabla 1 RAM reportadas en los ensayos clínicos o durante la vigilancia post comercialización en los pacientes con linfoma no-Hodgkin y la enfermedad LLC tratada con rituximab en monoterapia / como mantenimiento o en combinación con quimioterapia

Clase de órgano sistema	Muy común	Común	Poco común	Raro	Muy raro	No conocido
Infecciones e infestaciones	infecciones bacterianas , infecciones virales, + bronquitis	septicemia, + neumonía, + infección febril, + infección de herpes, + tracto respiratorio infección, infecciones por hongos, infecciones de etiología desconocida, + bronquitis aguda, + sinusitis, hepatitis B ¹		Infección viral grave ² Pneumocystis jirovecii	LMP	
Trastornos del sistema sanguíneo y linfática	neutropenia, leucopenia, + neutropenia febril, + trombocitopenia	anemia, + pancitopenia, + granulocitopenia	trastornos de la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía		aumento transitorio de niveles IgM en suero ³	Neutropenia tardía ³



Trastornos del sistema inmune	reacciones relacionadas con la infusión ⁴ , angioedema	hipersensibilidad		anafilaxia	síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas ⁴ , enfermedad del suero	trombocitopenia reversible aguda relacionada con la infusión ⁴
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		hiperglucemia, disminución de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia				
Desórdenes psiquiátricos		depresión, nerviosismo				
Trastornos del sistema nervioso		parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, mareos, ansiedad	disgeusia		neuropatía periférica, parálisis del nervio facial ⁵	neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos ⁵
Trastornos oculares		trastorno de lagrimeo, conjuntivitis			pérdida severa de la visión ⁵	
Trastornos del oído y del laberinto		tinnitus, dolor de oído				pérdida auditiva ⁵

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



trastornos cardíacos		+ infarto al miocardio 4 y 6, arritmia, + fibrilación auricular, taquicardia, + trastorno cardíaco	+ insuficiencia ventricular izquierda, + taquicardia supra ventricular, + taquicardia ventricular, + angina, + infarto isquemia, bradicardia	trastornos cardíacos graves 4 y 6	Falla cardíaca 4 y 6	
trastornos vasculares		hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión			vasculitis (predominante mente cutánea), vasculitis leucocitoclástica	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		broncoespasmo 4, enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de la tos, rinitis	asma, bronquiolitis obliterante, trastorno pulmonar, hipoxia	enfermedad pulmonar intersticial 7	falla respiratoria 4	infiltración pulmonar
Desórdenes gastrointestinales	náusea	vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de la garganta	agrandamiento del abdomen		perforación gastrointestinal 7	

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



Piel y tejido subcutáneo	prurito, rash, + alopecia	urticaria, sudoración, sudoración nocturna, +trastornos de la piel			reacciones cutáneas ampulosas severas, síndrome de Stevens - Johnson necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell) ⁷	
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos		hipertonía, mialgia, artralgia, espalda. dolor, dolor de cuello, dolor				
Trastornos renales y urinarios					falla renal ⁴	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fiebre, escalofríos, astenia, dolor de cabeza	dolor tumoral, enrojecimiento, malestar, síndrome de resfriado, + fatiga, + escalofríos, + falla multiorgánica ⁴	dolor en el lugar de infusión			
investigaciones	disminución de los niveles de IgG					

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



Para cada término, el cálculo de la frecuencia se basa en las reacciones de todos los grados (de leve a grave), a excepción de los términos marcados con "+" en el que el cálculo de la frecuencia se basa únicamente en las reacciones graves (\geq grado 3 de NCI criterios comunes de toxicidad). Sólo la frecuencia más alta observada en los ensayos se reportó

1 incluye reactivación y las infecciones primarias; Frecuencia función del regimen R - FC en la LLC en recaída / refractaria

2 ver también la sección infección más abajo

3 ver también la sección reacciones adversas hematológicas por debajo

4 ver también la sección reacciones relacionadas con la infusión abajo. casos fatales reportados raramente

5 signos y síntomas de la neuropatía craneal. Ocurrido en varias ocasiones hasta varios meses después de la finalización de la terapia con rituximab

6 observado principalmente en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente y / o quimioterapia cardiotóxicos y se asociaron con la mayoría reacción relacionada con la infusión

7 incluye casos fatales

Los siguientes términos han sido reportados como eventos adversos durante los ensayos clínicos, sin embargo, fueron reportadas con una incidencia similar o inferior en los brazos de rituximab en comparación con los brazos control: toxicidad hematológica, infección neutropénica, infección del tracto urinario, trastornos sensoriales, pirexia.

Los signos y síntomas sugestivos de una reacción relacionada con la infusión se reportaron en más del 50% de los pacientes en los ensayos clínicos, y fueron observados predominantemente durante la primera infusión, normalmente en la primera de una a dos horas. Estos síntomas incluyeron principalmente fiebre, escalofríos y rigidez. Otros síntomas incluyen enrojecimiento, angioedema, broncoespasmo, vómitos, náuseas, urticaria / sarpullido, fatiga, dolor de cabeza, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis tumoral. Las reacciones graves relacionadas con la infusión (Tales como broncoespasmo, hipotensión) producido en hasta el 12 % de los casos. Las reacciones reportadas en algunos casos fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible. La exacerbación de enfermedades cardíacas preexistentes tales como angina de pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o trastornos cardíacos graves (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia multiorgánica, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, la insuficiencia renal y la insuficiencia respiratoria fueron reportados en las frecuencias más bajas o desconocidas. La incidencia de los síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente

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



con las infusiones posteriores y es < 1 % de los pacientes en el octavo ciclo de rituximab - Con el tratamiento.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

Rituximab induce la depleción de células B en el 70 - 80 % de los pacientes, pero se asoció con una disminución de las inmunoglobulinas séricas solamente en una minoría de pacientes.

Las infecciones por *Candida* localizadas así como herpes zoster fueron reportadas con una incidencia mayor en el brazo de rituximab de estudios aleatorios. Se reportaron infecciones graves en aproximadamente el 4 % de los pacientes tratados con monoterapia de rituximab. No se observaron frecuencias más altas de infecciones en general, incluyendo grado 3 o 4 infecciones, durante el tratamiento con rituximab de hasta 2 años en comparación con la observación. No hubo toxicidad acumulada en términos de infecciones reportadas sobre un período de tratamiento de 2 años. Además, han sido reportadas otras infecciones virales graves, ya sean nuevos, reactivaciones o exacerbaciones, algunas de las cuales fueron fatales, con rituximab tratamiento. La mayoría de los pacientes había recibido rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Ejemplos de estas infecciones virales graves son las infecciones causadas por los virus del herpes (citomegalovirus, virus Varicela Zoster y Herpes Simplex Virus), el virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)) y el virus de la hepatitis C. Los casos de LMP fatales que ocurrieron después de progresión de la enfermedad y el nuevo tratamiento también se han reportado en los ensayos clínicos. Se han reportado casos de reactivación de hepatitis B, la mayoría de las cuales fueron en pacientes que reciben rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica. En los pacientes con LLC en recaída / refractaria, la incidencia de grado 3 / 4 infección de la hepatitis B (reactivación y la infección primaria) fue del 2 % en R - FC vs 0 % FC. La progresión de sarcoma de Kaposi se ha observado en

Interacciones:

Actualmente, existen datos limitados sobre las posibles interacciones medicamentosas con Truxima.

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



En pacientes con LLC, la coadministración con rituximab no parece tener un efecto sobre la farmacocinética de fludarabina o ciclofosfamida. Además, no hubo ningún efecto aparente de fludarabina y ciclofosfamida sobre la farmacocinética de rituximab.

La administración concomitante con metotrexato no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de rituximab en pacientes con artritis reumatoide.

Los pacientes con anticuerpos anti - ratón humano o anticuerpo anti - quimérico humano (HAMA / HACA) los ajustes pueden tener reacciones alérgicas o de hipersensibilidad cuando son tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico.

En pacientes con artritis reumatoide, 283 pacientes recibieron terapia posterior con un biológico FARME después de rituximab. En estos pacientes, la tasa de infección clínicamente relevante, mientras que en rituximab fue 6.01 por 100 pacientes años en comparación con el 4.97 por 100 pacientes años después del tratamiento con el FARME biológico

Vía de administración:
Intravenosa (Infusión)

Dosificación y Grupo etario:

Truxima se le administrará por un médico o enfermera que tenga experiencia en el uso de este tratamiento. Ellos le vigilarán de cerca mientras esté recibiendo este medicamento. Esto es en caso de experimentar efectos secundarios.

Siempre se le administrará Truxima como un goteo (infusión intravenosa).

Medicamentos administrados antes de cada administración de Truxima

Antes de recibir Truxima, se le administrarán otros medicamentos (premedicación) para prevenir o reducir los efectos secundarios.

Cuánto y con qué frecuencia va a recibir su tratamiento

a) Si usted está recibiendo tratamiento para el linfoma no-Hodgkin:

- Si usted está tomando Truxima solo

Truxima se le administrará una vez a la semana durante 4 semanas. Son posibles los cursos de tratamiento repetidos con Truxima.

- Si usted está tomando Truxima con quimioterapia

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



Truxima se le administrará en el mismo día de la quimioterapia. Esto por lo general se administra cada 3 semanas hasta 8 veces.

- Si responde bien al tratamiento, se le puede administrar Truxima como tratamiento de mantenimiento cada 2 o 3 meses durante dos años. Su médico puede cambiar esto, dependiendo de su respuesta al medicamento.

b) Si está recibiendo tratamiento para la leucemia linfocítica crónica:

Cuando se esté tratando con Truxima en combinación con quimioterapia, recibirá infusiones de Truxima en el día 0 del ciclo 1, entonces el día 1 de cada ciclo durante 6 ciclos en total. Cada ciclo tiene una duración de 28 días. La quimioterapia debe ser administrada después de la infusión de Truxima. Su médico decidirá si debe recibir una terapia de apoyo.

c) Si está recibiendo tratamiento para la artritis reumatoide:

Cada ciclo de tratamiento se compone de dos infusiones separadas que se administran 2 semanas aparte. Los cursos repetidos de tratamiento con Truxima son posibles. Dependiendo de los signos y síntomas de su enfermedad, su médico decidirá cuándo debe recibir más Truxima. Esto puede ser de meses a partir de ahora.

d) Si está recibiendo tratamiento de la vasculitis activa grave asociada a anca (anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos) en combinación con glucocorticoides

El tratamiento con Truxima utiliza cuatro infusiones separadas dadas a intervalos semanales. Los corticosteroides por lo general se administran mediante inyección antes del inicio del tratamiento con Truxima. Los corticosteroides administrados por vía oral se pueden iniciar en cualquier momento por su médico para tratar su condición.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero

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.

Acta No. 01 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. 20181235762
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181235762

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 en la documentación presentada se debe retirar la información que no corresponde con el producto de la referencia.

Adicionalmente, la Sala considera que en cuanto a la información de plan de gestión del riesgo, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.4.1.1 TYKERB 250 mg TABLETAS

Expediente : 19981554
Radicado : 20181225747
Fecha : 01/11/2018
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 250mg de Ditosilato de Lapatinib, equivalente a Lapatinib

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Tykerb, en combinación con capecitabina, se indica en el tratamiento de pacientes que padecen cáncer de mama avanzado o metastásico, cuyos tumores

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



sobreexpresan la proteína her2/neu (erbb2) y que han presentado progresión de las metástasis bajo tratamiento previo con trastuzumab.

Tykerb, en combinación con trastuzumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama receptor hormonal negativo metastásico, cuyos tumores sobre expresan her2/neu (erbb2) y quienes han presentado progresión de las metástasis bajo tratamiento previo con trastuzumab en combinación con quimioterapia.

Tykerb, en combinación con algún inhibidor de la aromatasa, está indicado en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama en etapa avanzada o metastásico, con receptores hormonales positivos, sobreexpresando her2/neu (erbb2) con, y para quienes está indicada la terapia endocrina.

No hay datos disponibles sobre la eficacia de esta combinación referente a trastuzumab en combinación con un inhibidor de aromatasa o quimioterapia en esta población de pacientes.

Contraindicaciones:

Ncardiotoxicidad, hepatotoxicidad, diarrea, reacciones cutáneas severas,

Tratamiento concomitante con inhibidores o inductores del cyp3a4, conducción y uso de 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 indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir Ref. No. 2018-PSB/GLC-0948-s de fecha de distribución 27 de agosto de 2018
- Declaración sucinta (NSS) Ref. No. 2018-PSB/GLC-0948-s de fecha de distribución 27 de agosto de 2018

Indicaciones:

Tykerb, en combinación con capecitabina, se indica en el tratamiento de pacientes que padecen cáncer de mama avanzado o metastásico, cuyos tumores

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



sobreexpresan la proteína her2/neu (erbb2) y que han presentado progresión de las metástasis bajo tratamiento previo con trastuzumab.

Tykerb, en combinación con trastuzumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama receptor hormonal negativo metastásico, cuyos tumores sobre expresan her2/neu (erbb2) y quienes han presentado progresión de las metástasis bajo tratamiento previo con trastuzumab en combinación con quimioterapia.

Tykerb, en combinación con algún inhibidor de la aromatasa, está indicado en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama en etapa avanzada o metastásico, con receptores hormonales positivos, sobreexpresando her2/neu (erbb2) con, y para quienes está indicada la terapia endocrina.

No hay datos disponibles sobre la eficacia de esta combinación referente a trastuzumab en combinación con un inhibidor de aromatasa o quimioterapia en esta población de pacientes.

Nuevas indicaciones:

Cáncer de mama metastásico con hiperexpresión de HER2

Tykerb en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico cuyos tumores hiperexpresan HER2/neu (ErbB2) y que han sufrido progresión tras una terapia previa con trastuzumab contra el cáncer metastásico.

Tykerb en combinación con trastuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico sin receptores hormonales cuyos tumores hiperexpresan HER2/neu (ErbB2) y que han sufrido progresión tras al menos una terapia previa con trastuzumab combinado con quimioterapia contra el cáncer metastásico

Tykerb en combinación con un inhibidor de la aromatasa está indicado para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico y presencia de receptores hormonales, cuyos tumores hiperexpresan HER2/neu (ErbB2), y en las que esté indicado un tratamiento endocrino.

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



Se carece de datos sobre la eficacia relativa de esta combinación con respecto al trastuzumab combinado con un inhibidor de la aromatasas o con quimioterapia en esta población de pacientes.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Tykerb está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de sus componentes.

Advertencias y precauciones

Cardiotoxicidad

Tykerb se ha asociado a descensos de la FEVI. Se requiere cautela si se administra Tykerb a pacientes con procesos que puedan afectar la función del ventrículo izquierdo. En todas las pacientes debe determinarse la FEVI antes de iniciar el tratamiento con Tykerb para comprobar que su valor inicial esté dentro de los límites institucionales de la normalidad, y durante el tratamiento debe seguir evaluándose la FEVI para descartar su disminución a niveles inaceptables.

En estudios del programa de desarrollo clínico de Tykerb se notificaron eventos cardíacos (incluidas disminuciones de la FEVI) en aproximadamente el 1% de las pacientes. Alrededor del 0,3% de las pacientes tratadas con Tykerb presentaron disminuciones sintomáticas de la FEVI. No obstante, cuando se administró la combinación de Tykerb y trastuzumab a pacientes con cáncer metastásico en el estudio pivotal, la incidencia de eventos cardíacos, tales como las disminuciones de la FEVI, fue mayor con la combinación (7%) que con Tykerb en monoterapia (2%). Los eventos cardíacos observados en este estudio fueron semejantes en naturaleza y severidad a los ya descritos con Tykerb.

En un estudio específico, cruzado y comparativo con placebo, que se realizó en pacientes con tumores sólidos avanzados se observó un aumento del intervalo QTc dependiente de la concentración. Se requiere cautela cuando se administre Tykerb a pacientes que presenten una prolongación del QTc o puedan presentarla, como las que sufren de hipopotasemia o hipomagnesemia, de un síndrome del QTc prolongado congénito o las que toman antiarrítmicos u otros medicamentos que prolongan el QTc. Es necesario corregir la hipopotasemia, la hipocalcemia y la hipomagnesemia antes de administrar Tykerb.

Enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis

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



Tykerb se ha asociado a casos de enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis. Se debe vigilar la aparición de síntomas pulmonares indicativos de enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis en las pacientes.

Hepatotoxicidad

Se ha observado hepatotoxicidad (alanina-transaminasa [ALT] o aspartato-transaminasa [AST] $> 3 \times$ límite superior de la normalidad [LSN] y bilirrubina total $> 1,5 \times$ LSN) tanto en los ensayos clínicos ($< 1\%$ de las pacientes) como desde la comercialización del producto. La hepatotoxicidad puede ser severa y se han registrado muertes, aunque su relación con Tykerb es dudosa. La hepatotoxicidad puede aparecer días o meses después del inicio del tratamiento.

Se deben vigilar las pruebas de la función hepática (transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina) antes de iniciar el tratamiento, cada 4 a 6 semanas durante el mismo y cuando lo exija el estado clínico de la paciente. Si las alteraciones de la función hepática son severas, se debe suspender definitivamente el tratamiento con Tykerb. Las pacientes portadoras de los alelos DQA1*02:01 y DRB1*07:01 del antígeno leucocitario humano (HLA) presentan un mayor riesgo de hepatotoxicidad asociada al lapatinib (Tykerb). En un gran ensayo clínico aleatorizado sobre el uso de Tykerb en monoterapia (EGF114471; $n = 1194$), el riesgo general de lesión hepática severa (ALT $> 5 \times$ LSN; grado 3 según los criterios CTCAE del NCI) fue del 2% (1:50), mientras que el riesgo observado en las portadoras de los alelos DQA1*02:01 y DRB1*07:01 fue del 8% (1:12) y en las no portadoras de esos alelos fue del 0,5% (1:200). Los alelos del HLA que conllevan este riesgo son frecuentes en poblaciones de raza blanca, asiáticas, africanas e hispanicas (del 15% al 25%), pero más raros en poblaciones japonesas (1%).

Si se va a administrar Tykerb a pacientes con disfunción hepática severa, se recomienda reducir la dosis. En las pacientes que presenten hepatotoxicidad severa durante el tratamiento se debe suspender permanentemente el uso de Tykerb.

Diarrea

Se ha descrito diarrea, incluida diarrea severa, con Tykerb. La diarrea puede ser severa y se han registrado muertes. Cuando se manifiesta, suele hacerlo al inicio del tratamiento con Tykerb; en casi la mitad de las pacientes en que aparece lo hace en los 6 primeros días, y normalmente dura 4 o 5 días. La diarrea inducida por Tykerb suele ser de grado bajo: menos del 10% y menos del 1% de las pacientes presentan

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



diarrea severa de grados 3 y 4, respectivamente, según los criterios CTCAE del NCI. La detección temprana de la diarrea y una intervención rápida son primordiales para tratarla con éxito. Se debe pedir a la paciente que comunique sin demora cualquier cambio del patrón de evacuaciones. Se recomienda la administración inmediata de antidiarreicos (p. ej., loperamida) en cuanto se observen las primeras heces informes. Los casos severos de diarrea pueden requerir la administración de electrolitos o líquidos por vía oral o intravenosa, el uso de antibióticos (p. ej., fluoroquinolonas) (sobre todo si la diarrea dura más de 24 horas o se acompaña de fiebre o de neutropenia de grado 3 o 4) o la suspensión temporal o definitiva del tratamiento con Tykerb.

Reacciones cutáneas severas

Se han notificado reacciones cutáneas severas con Tykerb. Ante la presunción de un eritema multiforme o de reacciones potencialmente mortales, como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica (una erupción cutánea progresiva que suele cursar con vesículas o lesiones de la mucosa), se debe suspender definitivamente el tratamiento con Tykerb.

Tratamiento concomitante con inhibidores o inductores de la CYP3A4

La coadministración de inhibidores o inductores de la CYP3A4 exige cautela debido al riesgo de aumento o disminución, respectivamente, de la exposición a Tykerb.

Nuevas interacciones:

INTERACCIONES

El lapatinib es metabolizado principalmente por la CYP3A (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). Por lo tanto, los inhibidores o inductores de esta forma enzimática pueden alterar la farmacocinética del lapatinib.

Interacciones con inhibidores de la CYP3A4

En voluntarios sanos que recibieron 200 mg de ketoconazol (un inhibidor de la CYP3A4) dos veces al día durante 7 días, la exposición sistémica al lapatinib aumentó aproximadamente 3,6 veces y la vida media, 1,7 veces.

Se requiere cautela al coadministrar Tykerb con inhibidores conocidos de la CYP3A4 (p. ej., eritromicina, telitromicina, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, jugo de pomelo [toronja], ritonavir, saquinavir, cisaprida, verapamilo, pimozida, nefazodona, hipérico [hierba de san Juan, *Hypericum perforatum*] o ciclosporina), y se debe mantener una vigilancia estrecha de la respuesta clínica y los eventos adversos (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).



Si es imperativo administrar Tykerb con un inhibidor potente de la CYP3A4, los estudios de farmacocinética indican que bajar la dosis de lapatinib a 500 mg/d dejará el AUC en el intervalo que se observa en ausencia de tales inhibidores, y debe contemplarse tal reducción posológica. No obstante, no se tienen datos clínicos sobre ajustes de este tipo en pacientes tratados con inhibidores potentes de la CYP3A4. Si se suspende el inhibidor potente, debe dejarse un período de depuración de aproximadamente una semana antes de incrementar la dosis de Tykerb hasta el nivel indicado.

Interacciones con inductores de la CYP3A4

En voluntarios sanos que recibieron 100 mg de carbamazepina (un inductor de la CYP3A4) dos veces al día durante 3 días y 200 mg dos veces al día durante 17 días, la exposición sistémica al lapatinib disminuyó aproximadamente un 72%.

Se requiere cautela al coadministrar Tykerb con inductores conocidos de la CYP3A4 (p. ej., rifampicina, rifabutina, fenitoína o carbamazepina), y se debe mantener una vigilancia estrecha de la respuesta clínica y los eventos adversos (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Si es imperativo administrar Tykerb con un inductor potente de la CYP3A4, los estudios de farmacocinética indican que la dosis de Tykerb se debe aumentar gradualmente de 1250 a 4500 mg/d o de 1500 a 5500 mg/d, según la tolerabilidad. Se prevé que esta dosis de Tykerb dejará el AUC del lapatinib en el intervalo que se observa en ausencia de inductores, y debe contemplarse tal ajuste posológico. No obstante, no se tienen datos clínicos sobre ajustes de este tipo en pacientes que recibían inductores potentes de la CYP3A4. Si se retira el inductor potente, la dosis de Tykerb debe reducirse poco a poco durante aproximadamente dos semanas hasta alcanzar la dosis indicada.

Fármacos modificadores del pH gástrico

Un tratamiento previo con un inhibidor de la bomba de protones (esomeprazol) redujo la exposición al lapatinib un 27% en promedio (entre el 6% y el 49%). Este efecto disminuye a medida que aumenta la edad en la franja de 40 a 60 años. Por lo tanto, se requiere cautela a la hora de administrar Tykerb a pacientes pretratadas con un inhibidor de la bomba de protones.

Efectos de Tykerb sobre otros fármacos

Con concentraciones de lapatinib equiparables a las que se alcanzan en clínica se observa una inhibición in vitro de la CYP3A4. La coadministración de Tykerb y

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



midazolam oral produjo un aumento de aprox. el 45% en el AUC del midazolam, mientras que cuando el midazolam se administró por vía intravenosa no se observó un aumento clínicamente relevante. Se requiere cautela al coadministrar Tykerb con medicamentos orales de margen terapéutico estrecho que sean sustratos de la CYP3A4.

Con concentraciones de lapatinib equiparables a las que se alcanzan en clínica se observa una inhibición in vitro de la CYP2C8. Se requiere cautela al coadministrar Tykerb con medicamentos de margen terapéutico estrecho que sean sustratos de la CYP2C8, como la repaglinida.

Tratamiento de combinación y tratamiento de combinación en dosis no fijas.

La coadministración de Tykerb y docetaxel intravenoso no afectó significativamente el AUC o la C_{máx} de ninguna de estas sustancias activas; sin embargo, se produjo un aumento de la incidencia de neutropenia inducida por el docetaxel.

La coadministración de Tykerb e irinotecán (como parte del esquema terapéutico FOLFIRI) dio lugar a un aumento de aprox. el 40% en el AUC del SN-38 (el metabolito activo del irinotecán). Se desconoce el mecanismo exacto de esta interacción. Se requiere cautela al administrar Tykerb con irinotecán.

La administración de lapatinib con capecitabina, letrozol o trastuzumab no afectó significativamente la farmacocinética de estos fármacos (ni de los metabolitos de la capecitabina) ni la del lapatinib (Tykerb).

Efectos de Tykerb sobre las proteínas transportadoras

El lapatinib es sustrato de las proteínas transportadoras gpP y BCRP (proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama). Los inhibidores e inductores de estas proteínas pueden alterar por ello la exposición al lapatinib o su distribución.

Con concentraciones de lapatinib equiparables a las que se alcanzan en clínica se observa una inhibición in vitro de la gpP, una proteína transportadora. La coadministración de Tykerb y digoxina oral produjo un aumento de aprox. el 98% en el AUC de la digoxina. Se requiere cautela al coadministrar Tykerb con medicamentos orales de margen terapéutico estrecho que sean sustratos de la gpP (p. ej., la quinidina).

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



El lapatinib inhibe in vitro la BCRP y la OATP1B1, dos proteínas transportadoras. No se ha evaluado la importancia clínica de este efecto. No puede descartarse la posibilidad de que el lapatinib afecte la farmacocinética de los sustratos de la BCRP (p. ej., el topotecán y la quinidina) y del OATP1B1 (p. ej., la rosuvastatina).

Interacciones farmacológicas con alimentos sólidos o líquidos
La gestión de alimentos afecta la biodisponibilidad del lapatinib.

El jugo de pomelo (toronja) podría inhibir la CYP3A4 y la gpP de la pared intestinal y aumentar con ello la biodisponibilidad del lapatinib, por lo que debe evitarse su consumo durante el tratamiento con Tykerb

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**
- **Modificación de interacciones**
- **Información para prescribir Ref. No. 2018-PSB/GLC-0948-s de fecha de distribución 27 de agosto de 2018**
- **Declaración sucinta (NSS) Ref. No. 2018-PSB/GLC-0948-s de fecha de distribución 27 de agosto de 2018**

Indicaciones:

Tykerb, en combinación con capecitabina, se indica en el tratamiento de pacientes que padecen cáncer de mama avanzado o metastásico, cuyos tumores sobreexpresan la proteína her2/neu (erbb2) y que han presentado progresión de las metástasis bajo tratamiento previo con trastuzumab.

Tykerb, en combinación con trastuzumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama receptor hormonal negativo metastásico, cuyos tumores sobre expresan her2/neu (erbb2) y quienes han presentado progresión de las metástasis bajo tratamiento previo con trastuzumab en combinación con quimioterapia.

Tykerb, en combinación con algún inhibidor de la aromatasa, está indicado en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama en etapa

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



avanzada o metastásico, con receptores hormonales positivos, sobreexpresando her2/neu (erbb2) con, y para quienes está indicada la terapia endocrina.

No hay datos disponibles sobre la eficacia de esta combinación referente a trastuzumab en combinación con un inhibidor de aromatasa o quimioterapia en esta población de pacientes.

Nuevas indicaciones:

Cáncer de mama metastásico con hiperexpresión de HER2

Tykerb en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico cuyos tumores hiperexpresan HER2/neu (ErbB2) y que han sufrido progresión tras una terapia previa con trastuzumab contra el cáncer metastásico.

Tykerb en combinación con trastuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico sin receptores hormonales cuyos tumores hiperexpresan HER2/neu (ErbB2) y que han sufrido progresión tras al menos una terapia previa con trastuzumab combinado con quimioterapia contra el cáncer metastásico

Tykerb en combinación con un inhibidor de la aromatasa está indicado para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico y presencia de receptores hormonales, cuyos tumores hiperexpresan HER2/neu (ErbB2), y en las que esté indicado un tratamiento endocrino.

Se carece de datos sobre la eficacia relativa de esta combinación con respecto al trastuzumab combinado con un inhibidor de la aromatasa o con quimioterapia en esta población de pacientes.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Tykerb está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de sus componentes.

Advertencias y precauciones

Cardiotoxicidad

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



Tykerb se ha asociado a descensos de la FEVI. Se requiere cautela si se administra Tykerb a pacientes con procesos que puedan afectar la función del ventrículo izquierdo. En todas las pacientes debe determinarse la FEVI antes de iniciar el tratamiento con Tykerb para comprobar que su valor inicial esté dentro de los límites institucionales de la normalidad, y durante el tratamiento debe seguir evaluándose la FEVI para descartar su disminución a niveles inaceptables.

En estudios del programa de desarrollo clínico de Tykerb se notificaron eventos cardíacos (incluidas disminuciones de la FEVI) en aproximadamente el 1% de las pacientes. Alrededor del 0,3% de las pacientes tratadas con Tykerb presentaron disminuciones sintomáticas de la FEVI. No obstante, cuando se administró la combinación de Tykerb y trastuzumab a pacientes con cáncer metastásico en el estudio pivotal, la incidencia de eventos cardíacos, tales como las disminuciones de la FEVI, fue mayor con la combinación (7%) que con Tykerb en monoterapia (2%). Los eventos cardíacos observados en este estudio fueron semejantes en naturaleza y severidad a los ya descritos con Tykerb.

En un estudio específico, cruzado y comparativo con placebo, que se realizó en pacientes con tumores sólidos avanzados se observó un aumento del intervalo QTc dependiente de la concentración. Se requiere cautela cuando se administre Tykerb a pacientes que presenten una prolongación del QTc o puedan presentarla, como las que sufren de hipopotasemia o hipomagnesemia, de un síndrome del QTc prolongado congénito o las que toman antiarrítmicos u otros medicamentos que prolongan el QTc. Es necesario corregir la hipopotasemia, la hipocalcemia y la hipomagnesemia antes de administrar Tykerb.

Enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis

Tykerb se ha asociado a casos de enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis. Se debe vigilar la aparición de síntomas pulmonares indicativos de enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis en las pacientes.

Hepatotoxicidad

Se ha observado hepatotoxicidad (alanina-transaminasa [ALT] o aspartato-transaminasa [AST] > 3 × límite superior de la normalidad [LSN] y bilirrubina total > 1,5 × LSN) tanto en los ensayos clínicos (< 1% de las pacientes) como desde la comercialización del producto. La hepatotoxicidad puede ser severa y se han registrado muertes, aunque su relación con Tykerb es dudosa. La

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



hepatotoxicidad puede aparecer días o meses después del inicio del tratamiento.

Se deben vigilar las pruebas de la función hepática (transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina) antes de iniciar el tratamiento, cada 4 a 6 semanas durante el mismo y cuando lo exija el estado clínico de la paciente. Si las alteraciones de la función hepática son severas, se debe suspender definitivamente el tratamiento con Tykerb. Las pacientes portadoras de los alelos DQA1*02:01 y DRB1*07:01 del antígeno leucocitario humano (HLA) presentan un mayor riesgo de hepatotoxicidad asociada al lapatinib (Tykerb). En un gran ensayo clínico aleatorizado sobre el uso de Tykerb en monoterapia (EGF114471; n = 1194), el riesgo general de lesión hepática severa (ALT > 5 × LSN; grado 3 según los criterios CTCAE del NCI) fue del 2% (1:50), mientras que el riesgo observado en las portadoras de los alelos DQA1*02:01 y DRB1*07:01 fue del 8% (1:12) y en las no portadoras de esos alelos fue del 0,5% (1:200). Los alelos del HLA que conllevan este riesgo son frecuentes en poblaciones de raza blanca, asiáticas, africanas e hispánicas (del 15% al 25%), pero más raros en poblaciones japonesas (1%).

Si se va a administrar Tykerb a pacientes con disfunción hepática severa, se recomienda reducir la dosis. En las pacientes que presenten hepatotoxicidad severa durante el tratamiento se debe suspender permanentemente el uso de Tykerb.

Diarrea

Se ha descrito diarrea, incluida diarrea severa, con Tykerb. La diarrea puede ser severa y se han registrado muertes. Cuando se manifiesta, suele hacerlo al inicio del tratamiento con Tykerb; en casi la mitad de las pacientes en que aparece lo hace en los 6 primeros días, y normalmente dura 4 o 5 días. La diarrea inducida por Tykerb suele ser de grado bajo: menos del 10% y menos del 1% de las pacientes presentan diarrea severa de grados 3 y 4, respectivamente, según los criterios CTCAE del NCI. La detección temprana de la diarrea y una intervención rápida son primordiales para tratarla con éxito. Se debe pedir a la paciente que comunique sin demora cualquier cambio del patrón de evacuaciones. Se recomienda la administración inmediata de antidiarreicos (p. ej., loperamida) en cuanto se observen las primeras heces informes. Los casos severos de diarrea pueden requerir la administración de electrolitos o

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



líquidos por vía oral o intravenosa, el uso de antibióticos (p. ej., fluoroquinolonas) (sobre todo si la diarrea dura más de 24 horas o se acompaña de fiebre o de neutropenia de grado 3 o 4) o la suspensión temporal o definitiva del tratamiento con Tykerb.

Reacciones cutáneas severas

Se han notificado reacciones cutáneas severas con Tykerb. Ante la presunción de un eritema multiforme o de reacciones potencialmente mortales, como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica (una erupción cutánea progresiva que suele cursar con vesículas o lesiones de la mucosa), se debe suspender definitivamente el tratamiento con Tykerb.

Tratamiento concomitante con inhibidores o inductores de la CYP3A4

La coadministración de inhibidores o inductores de la CYP3A4 exige cautela debido al riesgo de aumento o disminución, respectivamente, de la exposición a Tykerb.

Nuevas interacciones:

El lapatinib es metabolizado principalmente por la CYP3A. Por lo tanto, los inhibidores o inductores de esta forma enzimática pueden alterar la farmacocinética del lapatinib.

Interacciones con inhibidores de la CYP3A4

En voluntarios sanos que recibieron 200 mg de ketoconazol (un inhibidor de la CYP3A4) dos veces al día durante 7 días, la exposición sistémica al lapatinib aumentó aproximadamente 3,6 veces y la vida media, 1,7 veces.

Se requiere cautela al coadministrar Tykerb con inhibidores conocidos de la CYP3A4 (p. ej., eritromicina, telitromicina, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, jugo de pomelo [toronja], ritonavir, saquinavir, cisaprida, verapamilo, pimozida, nefazodona, hipérico [hierba de san Juan, *Hypericum perforatum*] o ciclosporina), y se debe mantener una vigilancia estrecha de la respuesta clínica y los eventos adversos.

Si es imperativo administrar Tykerb con un inhibidor potente de la CYP3A4, los estudios de farmacocinética indican que bajar la dosis de lapatinib a 500 mg/d dejará el AUC en el intervalo que se observa en ausencia de tales inhibidores, y debe contemplarse tal reducción posológica. No obstante, no se tienen datos clínicos sobre ajustes de este tipo en pacientes tratados con inhibidores potentes de la CYP3A4. Si se suspende el inhibidor potente, debe dejarse un



período de depuración de aproximadamente una semana antes de incrementar la dosis de Tykerb hasta el nivel indicado.

Interacciones con inductores de la CYP3A4

En voluntarios sanos que recibieron 100 mg de carbamazepina (un inductor de la CYP3A4) dos veces al día durante 3 días y 200 mg dos veces al día durante 17 días, la exposición sistémica al lapatinib disminuyó aproximadamente un 72%.

Se requiere cautela al coadministrar Tykerb con inductores conocidos de la CYP3A4 (p. ej., rifampicina, rifabutina, fenitoína o carbamazepina), y se debe mantener una vigilancia estrecha de la respuesta clínica y los eventos adversos. Si es imperativo administrar Tykerb con un inductor potente de la CYP3A4, los estudios de farmacocinética indican que la dosis de Tykerb se debe aumentar gradualmente de 1250 a 4500 mg/d o de 1500 a 5500 mg/d, según la tolerabilidad. Se prevé que esta dosis de Tykerb dejará el AUC del lapatinib en el intervalo que se observa en ausencia de inductores, y debe contemplarse tal ajuste posológico. No obstante, no se tienen datos clínicos sobre ajustes de este tipo en pacientes que recibían inductores potentes de la CYP3A4. Si se retira el inductor potente, la dosis de Tykerb debe reducirse poco a poco durante aproximadamente dos semanas hasta alcanzar la dosis indicada.

Fármacos modificadores del pH gástrico

Un tratamiento previo con un inhibidor de la bomba de protones (esomeprazol) redujo la exposición al lapatinib un 27% en promedio (entre el 6% y el 49%). Este efecto disminuye a medida que aumenta la edad en la franja de 40 a 60 años. Por lo tanto, se requiere cautela a la hora de administrar Tykerb a pacientes pretratadas con un inhibidor de la bomba de protones.

Efectos de Tykerb sobre otros fármacos

Con concentraciones de lapatinib equiparables a las que se alcanzan en clínica se observa una inhibición in vitro de la CYP3A4. La coadministración de Tykerb y midazolam oral produjo un aumento de aprox. el 45% en el AUC del midazolam, mientras que cuando el midazolam se administró por vía intravenosa no se observó un aumento clínicamente relevante. Se requiere cautela al coadministrar Tykerb con medicamentos orales de margen terapéutico estrecho que sean sustratos de la CYP3A4.

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



Con concentraciones de lapatinib equiparables a las que se alcanzan en clínica se observa una inhibición *in vitro* de la CYP2C8. Se requiere cautela al coadministrar Tykerb con medicamentos de margen terapéutico estrecho que sean sustratos de la CYP2C8, como la repaglinida.

Tratamiento de combinación y tratamiento de combinación en dosis no fijas.

La coadministración de Tykerb y docetaxel intravenoso no afectó significativamente el AUC o la C_{máx} de ninguna de estas sustancias activas; sin embargo, se produjo un aumento de la incidencia de neutropenia inducida por el docetaxel.

La coadministración de Tykerb e irinotecán (como parte del esquema terapéutico FOLFIRI) dio lugar a un aumento de aprox. el 40% en el AUC del SN-38 (el metabolito activo del irinotecán). Se desconoce el mecanismo exacto de esta interacción. Se requiere cautela al administrar Tykerb con irinotecán.

La administración de lapatinib con capecitabina, letrozol o trastuzumab no afectó significativamente la farmacocinética de estos fármacos (ni de los metabolitos de la capecitabina) ni la del lapatinib (Tykerb).

Efectos de Tykerb sobre las proteínas transportadoras

El lapatinib es sustrato de las proteínas transportadoras gpP y BCRP (proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama). Los inhibidores e inductores de estas proteínas pueden alterar por ello la exposición al lapatinib o su distribución.

Con concentraciones de lapatinib equiparables a las que se alcanzan en clínica se observa una inhibición *in vitro* de la gpP, una proteína transportadora. La coadministración de Tykerb y digoxina oral produjo un aumento de aprox. el 98% en el AUC de la digoxina. Se requiere cautela al coadministrar Tykerb con medicamentos orales de margen terapéutico estrecho que sean sustratos de la gpP (p. ej., la quinidina).

El lapatinib inhibe *in vitro* la BCRP y la OATP1B1, dos proteínas transportadoras. No se ha evaluado la importancia clínica de este efecto. No puede descartarse la posibilidad de que el lapatinib afecte la farmacocinética de



los sustratos de la BCRP (p. ej., el topotecán y la quinidina) y del OATP1B1 (p. ej., la rosuvastatina).

Interacciones farmacológicas con alimentos sólidos o líquidos
La ingestión de alimentos afecta la biodisponibilidad del lapatinib.

El jugo de pomelo (toronja) podría inhibir la CYP3A4 y la gpP de la pared intestinal y aumentar con ello la biodisponibilidad del lapatinib, por lo que debe evitarse su consumo durante el tratamiento con Tykerb

3.4.1.3 LYNPARZA® 150 mg
LYNPARZA® 100 mg

Expediente : 20124752 / 20142204
Radicado : 20181230665 / 20181230670
Fecha : 08/11/2018
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Olaparib
Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Olaparib

Forma farmacéutica:
Tableta recubierta

Indicaciones:

Indicado como monoterapia de mantenimiento para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación brca (incluyendo trompa de falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

Indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal brca 1/2 her2-negativo con ecog 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al olaparib o a cualquiera de los componentes del producto.

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



Precauciones y advertencias: toxicidad hematológica: se ha reportado toxicidad hematológica en pacientes tratadas con lynparza, incluyendo diagnósticos clínicos y/o hallazgos de laboratorio de anemia, neutropenia, trombocitopenia y linfopenia generalmente leve o moderada (grado 1 o 2 ctcae). Las pacientes no deben iniciar tratamiento con lynparza hasta que se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por tratamiento anticanceroso previo (los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilo deben ser ? Grado 1 ctcae). Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento y periódicamente después de este tiempo, monitorear para detectar cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento. Si una paciente desarrolla toxicidad hematológica severa o dependencia de transfusión sanguínea, se debe interrumpir el tratamiento con lynparza e iniciar pruebas hematológicas apropiadas. Si los parámetros sanguíneos permanecen clínicamente anormales después de 4 semanas de interrupción de la dosis de lynparza, se recomienda análisis de la médula ósea y/o análisis citogenético sanguíneo. Síndrome mielodisplásico /leucemia mieloide aguda: la incidencia de smd/lma en pacientes tratadas en estudios clínicos con monoterapia con lynparza, incluyendo seguimiento a largo plazo, fue <1.5% y la mayoría de eventos tuvieron un desenlace mortal. Todas las pacientes tenían factores contribuyentes potenciales para el desarrollo de smd/lma, habiendo recibido quimioterapia previa con agentes a base de platino. Muchas también habían recibido otros tratamientos lesivos del dna. La mayoría de reportes fueron de portadoras de mutación de la línea germinal brca (gbrcam) y algunas de las pacientes tenían una historia de más de una enfermedad maligna primaria o de displasia de médula ósea. Si se confirma smd y/o lma durante el tratamiento con lynparza, se recomienda discontinuar lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Neumonitis: se ha reportado neumonitis en <1.0% de pacientes tratadas con monoterapia con lynparza en estudios clínicos. Los informes de neumonitis no tenían un patrón clínico consistente y eran desorientadores debido a varios factores predisponentes (cáncer y/o metástasis en los pulmones, enfermedad pulmonar subyacente, historia de tabaquismo, y/o quimioterapia y radioterapia previa). Cuando se ha usado lynparza en estudios clínicos, en combinación con otros tratamientos, se han producido eventos con un desenlace mortal. Si las pacientes presentan síntomas nuevos o empeoramiento de síntomas respiratorios tales como disnea, tos y fiebre, o se observa un hallazgo radiológico anormal, se debe interrumpir el tratamiento con lynparza e iniciar pronto una investigación. Si se confirma neumonitis, se debe

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



descontinuar el tratamiento con lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente. Toxicidad embriofetal: con base en su mecanismo de acción (inhibición de *parp*), lynparza podría causar daño fetal al administrarlo a una mujer embarazada. Estudios no clínicos en ratas han mostrado que olaparib causa efectos adversos sobre la supervivencia embriofetal e induce malformaciones fetales importantes a exposiciones inferiores a las esperadas a la dosis humana recomendada de 300 mg dos veces al día. Lynparza no debe ser tomado durante el embarazo. Si la paciente queda embarazada mientras esté tomando este fármaco, debe recibir información sobre el riesgo potencial para el feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de lynparza. Se debe recomendar a los pacientes de sexo masculino y sus compañeras mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con lynparza y por 3 meses después de recibir la última dosis de lynparza. Lactancia materna: no se ha estudiado la excreción de olaparib en la leche de animales o madres lactantes. Se debe recomendar a las madres lactantes no alimentar al seno a sus bebés durante el tratamiento con lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de lynparza.

Interacciones con otros productos medicinales: no se recomienda la coadministración de lynparza con inhibidores potentes o moderados de *cyp3a*. Si se debe coadministrar un inhibidor potente o moderado de *cyp3a*, se debe reducir la dosis de lynparza. No se recomienda la coadministración de lynparza con inductores potentes o moderados de *cyp3a*. En caso de que una paciente que ya esté recibiendo lynparza requiera tratamiento con un inductor potente o moderado de *cyp3a*, el médico formulador debe estar consciente de que la eficacia de lynparza se puede reducir sustancialmente.

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
- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión1-2019
- Información para prescribir Versión1-2019

Nueva dosificación:

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



El tratamiento con Lynparza debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el uso de productos medicinales anticancerosos.

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado: Las pacientes deben tener confirmación de una mutación de gen de susceptibilidad a cáncer de seno (BRCA) (identificado a través de prueba de línea germinal o tumoral) antes iniciar tratamiento con Lynparza. El estado de mutación de BRCA debe ser determinado por un laboratorio experimentado, usando un método de prueba acreditado.

Cáncer metastásico de seno HER2-negativo: Las pacientes deben tener confirmación de mutación de un gen de susceptibilidad al cáncer de seno (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal) antes de iniciar tratamiento con Lynparza. El estado de mutación de la línea germinal BRCA (gBRCAm) debe ser determinado por un laboratorio experimentado usando un método de prueba confirmado.

Dosis en adultos

Lynparza está disponible como tabletas de 100 mg y 150 mg.

La dosis recomendada de Lynparza es de 300 mg (dos tabletas de 150 mg) dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 600 mg. La tableta de 100 mg está disponible para reducción de la dosis.

Duración del tratamiento

Terapia de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado: las pacientes con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA, pueden continuar el tratamiento por 2 años o hasta que ocurra progresión de la enfermedad. Las pacientes con una respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben suspender el tratamiento. Las pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, quienes en opinión del médico tratante puedan obtener beneficio adicional del tratamiento continuo, puede ser tratadas por más de 2 años.

Cáncer de ovario en recaída sensible a platino y cáncer de seno metastásico HER2-negativo: Para pacientes con cáncer de ovario epitelial de alto grado en recaída sensible a platino, cáncer de trompas de Falopio o cáncer peritoneal primario, o cáncer de seno metastásico con mutación de línea germinal BRCA HER2-negativo, se

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



recomienda continuar el tratamiento hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Omisión de una dosis

Si un paciente omite una dosis de Lynparza, debe tomar su siguiente dosis normal a la hora programada.

Ajustes de la dosis

Por eventos adversos

El tratamiento puede ser interrumpido para manejar eventos adversos y se puede considerar la posibilidad de reducir la dosis.

La reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 250 mg (una tableta de 150 mg y una tableta de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 500 mg).

Si se requiere una reducción adicional de la dosis, entonces se recomienda una reducción a 200 mg (dos tabletas de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg).

Coadministración con inhibidores de CYP3A

No se recomienda el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados de CYP3A y se debe considerar la posibilidad de administrar agentes alternativos. Si se debe coadministrar un inhibidor potente de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 100 mg (una tableta de 100 mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg). Si se debe coadministrar un inhibidor moderado de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 150 mg (una tableta de 150 mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg).

Poblaciones especiales de pacientes

Niñas y adolescentes: Lynparza no está indicado para uso en pacientes pediátricas puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Lynparza en niñas y adolescentes.

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



Ancianas (>65 años): No se requiere ajuste de la dosis para pacientes ancianas. Los datos clínicos en pacientes de 75 años de edad y mayores son limitados.

Daño renal: Para pacientes con daño renal moderado (depuración de creatinina 31 – 50 ml/min), la dosis de Lynparza es 200 mg (dos 100 mg tabletas) dos veces al día equivalente a una dosis total diaria de 400 mg). Lynparza no se recomienda para pacientes con daño renal severo o enfermedad renal terminal (depuración de creatinina \leq 30 ml/min) considerando que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estas pacientes. Lynparza puede ser administrado a pacientes con daño renal leve (depuración de creatinina 51 – 80 ml/min) sin ajuste de la dosis sin ajuste de la dosis (véase sección 5.2).

Daño hepático: Lynparza puede ser administrado a pacientes con daño hepático leve (clasificación A de Child-Pugh) sin ajuste de la dosis (véase sección 5.2). Lynparza no se recomienda para uso en pacientes con daño hepático moderado o severo considerando que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estas pacientes.

Método de administración

Para uso oral. Las tabletas de Lynparza se deben deglutir enteras y no se deben masticar, triturar, disolver ni dividir. Las tabletas de Lynparza se pueden tomar con o sin alimento.

Indicaciones:

Indicado como monoterapia de mantenimiento para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación brca (incluyendo trompa de falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

Indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal brca 1/2 her2-negativo con ecog 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

Nuevas indicaciones:

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario, con

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



mutación BRCA, recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino.

- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación BRCA (incluyendo trompa de Falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.
- El tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA 1/2 HER2-negativo con ECOG 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Lactancia durante el tratamiento y 1 mes después de la última dosis.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen general de las reacciones adversas

La monoterapia con Lynparza se ha asociado a hallazgos de laboratorio y/o diagnósticos clínicos, generalmente de severidad leve o moderada (CTCAE grado 1 o 2) y que usualmente no requieren suspensión del tratamiento.

Lista tabulada de reacciones adversas en estudios clínicos

El perfil de seguridad se basa en datos combinados de 1826 pacientes con tumores sólidos tratadas con monoterapia con Lynparza en estudios clínicos a la dosis recomendada.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos completados con pacientes que estaban recibiendo monoterapia con Lynparza, en los cuales se conoce la exposición de la paciente. En la Tabla 1 se encuentran las Reacciones Medicamentosas Adversas organizadas según la MedDRA System Organ Class (SOC) y luego según el término preferido de MedDRA. Dentro de cada SOC, los términos preferidos están organizados según frecuencia descendente y luego según la gravedad decreciente. Las frecuencias de ocurrencia de reacciones adversas se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$); y muy raras ($< 1/10,000$) incluyendo los informes aislados.

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



Tabla 1 Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos

MedDRA SOC	Término de MedDRA	Descriptor Frecuencia (Todos los grados de CTCAE)	CIOMS/ general	Frecuencia de grado 3 y más alto	CTCAE
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Anemia ^a	Muy frecuentes		Muy frecuentes	
	Neutropenia ^a	Muy frecuentes		Frecuentes	
	Trombocitopenia ^a	Muy frecuentes		Frecuentes	
	Leucopenia ^a	Muy frecuentes		Frecuentes	
	Linfopenia	Frecuentes		Infrecuentes	
Trastornos del sistema inmune	Rash ^a	Frecuentes		-	
	Hipersensibilidad ^a	Infrecuentes		-	
	Dermatitis ^a	Infrecuentes		-	
Trastornos del metabolismo y nutrición	Disminución del apetito	Muy frecuentes		Infrecuentes	
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Muy frecuentes		Infrecuentes	
	Dolor de cabeza	Muy frecuentes		Infrecuentes	
	Disgeusia	Muy frecuentes		-	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos ^a	Muy frecuentes		Infrecuentes	
	Disnea ^a	Muy frecuente		frecuente	
Trastornos gastrointestinales	Vómito	Muy frecuentes		Frecuentes	
	Diarrea	Muy frecuentes		Frecuentes	
	Náuseas	Muy frecuentes		Frecuentes	
	Dispepsia	Muy frecuentes		-	
	Estomatitis ^a	Frecuentes		Infrecuentes	

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



MedDRA SOC	Término de MedDRA	Descriptor Frecuencia (Todos los grados de CTCAE)	CIOMS/ general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de grado 3 y más alto	CTCAE
	Dolor abdominal alto		Muy frecuentes		Infrecuentes
Trastornos generales	Fatiga (incluyendo astenia)		Muy frecuentes		Frecuentes
Investigaciones	Aumento de la creatinina en sangre		Frecuentes		Infrecuentes
	Elevación del volumen corpuscular medio		Infrecuentes		-

^aAnemia incluye términos preferidos (PTs) de anemia, anemia macrocítica, eritropenia, hematocrito disminuido hemoglobina reducida, anemia normocrómica, anemia normocítica normocrómica, anemia normocítica y recuento eritrocitario sanguíneo disminuido; Neutropenia incluye PTs de agranulocitosis, neutropenia febril, recuento de granulocitos disminuido, granulocitopenia, neutropenia idiopática, neutropenia, infección neutropénica, sepsis neutropénica y recuento neutrofílico reducido; Trombocitopenia incluye PTs de recuento plaquetario disminuido, producción de plaquetas disminuida, plaquetocrito disminuido y trombocitopenia; Leucopenia incluye PTs de leucopenia y recuento leucocitario sanguíneo disminuido; Linfopenia incluye PTs de recuento de linfocitos B disminuido, recuento de linfocitos disminuido, linfopenia y recuento de linfocitos T disminuido; Tos incluye PTs de tos y tos productiva; Rash incluye PTs de rash exfoliativo, eritema generalizado, rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash máculo-papular, rash papular, rash pruriginoso; Hipersensibilidad incluye PTs de hipersensibilidad e hipersensibilidad medicamentosa; Dermatitis incluye PTs de dermatitis, dermatitis alérgica y dermatitis exfoliativa. Disnea incluye PTs de disnea y disnea asociada al ejercicio; Estomatitis incluye PTs de úlcera aftosa, ulceración bucal y estomatitis.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Toxicidad hematológica

La anemia y otras toxicidades hematológicas son generalmente de grado bajo (grado 1 o 2 CTCAE), aunque existen informes de eventos grado 3 CTCAE y mayores. La anemia fue la reacción adversa grado ≥ 3 CTCAE más frecuente informada en estudios clínicos, reportándose la primera aparición usualmente en los primeros 3 meses de tratamiento. Se ha demostrado una relación exposición-respuesta entre olaparib y reducciones en la hemoglobina. En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado ≥ 2 CTCAE (disminuciones) desde el nivel inicial en la hemoglobina fue de 20%, de 15% en el recuento absoluto de neutrófilos, de 5% en las plaquetas, de 30% en los linfocitos y de 20% en los leucocitos (todos los % aproximados).

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



La incidencia de elevaciones del volumen corpuscular medio desde bajo o normal inicialmente hasta niveles por encima del límite superior normal fue de aproximadamente 55%. Los niveles parecieron regresar a lo normal después de discontinuar el tratamiento y no parecieron tener ninguna consecuencia clínica.

Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento, y periódicamente después de este tiempo, para monitorear cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento que pueda requerir interrupción o reducción de la dosis y/o tratamiento adicional.

Otros hallazgos de laboratorio

En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado ≥ 2 CTCAE (elevaciones) desde el nivel inicial en la creatinina sanguínea fue de aproximadamente 10%. Datos de un estudio doble-ciego placebo-controlado mostraron un aumento promedio hasta de 23% desde el nivel inicial que permaneció constante con el transcurso del tiempo y regresó al nivel inicial después de discontinuar el tratamiento, sin secuelas clínicas evidentes. El 90% de las pacientes tenía valores de creatinina grado 0 CTCAE en el nivel inicial y el 10% mostraba grado 1 CTCAE inicialmente.

Náuseas y vómito

Generalmente las náuseas fueron reportadas muy precozmente, con la primera aparición dentro del primer mes de tratamiento con Lynparza en la mayoría de las pacientes. Se reportó vómito tempranamente, con la primera aparición dentro de los primeros dos meses de tratamiento con Lynparza en la mayoría de las pacientes. Se reportó que tanto las náuseas como el vómito fueron intermitentes en la mayoría de las pacientes.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar datos adicionales del estudio en curso que permitan evidenciar un beneficio en el desenlace de sobrevida global y/o en la calidad de vida.

3.4.1.5. FOVIREM

Expediente : 20063471

Acta No. 01 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

Radicado : 20181123082
Fecha : 20/06/2018
Interesado : Seven Pharma Colombia S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 300mg de Tenofovir Disoproxil Fumarato, 200 mg de emtricitabina

Forma farmacéutica:
Tableta

Indicaciones:

Medicamento combinado fijo de emtricitabina y tenofovir, indicado en terapia antirretroviral combinada para el tratamiento de adultos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo (HIV-1).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aprobar la modificación de indicaciones para el producto de la referencia.

Nuevas indicaciones:

Medicamento combinado fijo de emtricitabina y tenofovir, indicado como terapia antirretroviral combinada para la prevención y el tratamiento de adultos con riesgo de contagio o infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo (hiv-1)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de indicaciones, únicamente así:

Nuevas indicaciones:

Asociación a dosis fija de emtricitabina y tenofovir está indicado en adultos:

Asociado con otros antiretrovirales para el tratamiento de infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo (HIV-1).

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



Pacientes de alto riesgo de contagio con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo (HIV-1), para disminuir la probabilidad de adquisición del mismo, adicional al uso adecuado del condón y demás medidas de protección.

El uso del medicamento no debe conducir a descuidar las medidas de prevención de transmisión de la enfermedad.

3.4.1.4 MAGNEVIST® SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 35388
Radicado : 20181187269
Fecha : 13/09/2018
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada mL de solución inyectable contiene 469.01mg de gadopentetato de dimeglumina (sal dimegluminica del acido gadopentetico correspondientes a 78.63 mg de gadolinio)

Forma farmacéutica:

Solución inyectable

Indicaciones:

Medio de contraste para tomografía y resonancia magnética de cuerpo entero, puede ser utilizado en niños.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Niños menores de dos años y mujeres lactantes. El gadopentetato de dimeglumina está contraindicado en pacientes con disfunción renal grave (tfg<30 ml/min/1,73 m2).

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
- Inserto Versión 09

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



- Información para prescribir versión 09

Nuevas indicaciones:

Indicaciones:

Medio de Contraste Para tomografía y resonancia magnética de cuerpo entero. Puede ser utilizado en niños.

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

- Tomografía espinal y craneal por resonancia magnética (IRM)
- RM de cuerpo entero.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. El gadopentetato de dimeglumina está contraindicado en pacientes con disfunción renal grave (TFG < 30 mL/min/1,73m²)”

Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Hipersensibilidad

Especialmente se requiere una cuidadosa evaluación del riesgo/beneficio en los pacientes con hipersensibilidad conocida a Magnevist.

Como con otros medios de contraste intravenosos, Magnevist puede asociarse con reacciones de hipersensibilidad/anafilactoides u otras idiosincrásicas caracterizadas por manifestaciones cardiovasculares, respiratorias o cutáneas y hasta reacciones graves que incluyen shock.

El riesgo de reacciones de hipersensibilidad es mayor en caso de:

- reacción previa a medios de contraste
- antecedentes de asma bronquial
- antecedentes de trastornos alérgicos

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



En pacientes con predisposición alérgica (especialmente con antecedentes de las condiciones mencionadas antes), la decisión de emplear Magnevist debe tomarse después de realizar una cuidadosa valoración de la relación riesgo-beneficio.

La mayoría de estas reacciones se presenta durante al menos la media hora después de la administración. Por tanto, se recomienda la observación posprocedimiento del paciente.

Es necesario disponer de medicamentos para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad, así como estar preparados para iniciar medidas de emergencia.

Se han observado raramente reacciones retardadas después de horas hasta varios días.

Los pacientes con enfermedad cardiovascular son más susceptibles a desenlaces graves e incluso mortales de las reacciones graves de hipersensibilidad.

- **Alteración de la función renal**

Antes de administrar Magnevist se debe efectuar un cribado de disfunción renal a todos los pacientes haciendo un historial y/o pruebas de laboratorio.

En los pacientes con insuficiencia renal grave debe realizarse una cuidadosa valoración riesgo-beneficio, pues en tales casos está retrasada la eliminación del medio de contraste.

En estos pacientes ha ocurrido raramente una insuficiencia renal aguda que requiera diálisis o un empeoramiento de la función renal. El riesgo de estos acontecimientos es mayor con dosis creciente de Magnevist.

Gadopentetato es excretado por vía renal, por tanto, se ha de dejar transcurrir un periodo de tiempo suficiente para la eliminación del medio de contraste del cuerpo antes de cualquier readministración a pacientes con insuficiencia renal. La vida media de eliminación en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada es de 3 a 4 horas. La vida media de eliminación en pacientes con insuficiencia renal grave es de unas 11 horas y aproximadamente el 75% de la dosis administrada se recuperó en la orina en dos días.

Magnevist puede eliminarse del cuerpo por hemodiálisis.

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



Después de 3 sesiones de diálisis de 3 horas cada una, aproximadamente el 97% de la dosis administrada se elimina del cuerpo, eliminándose alrededor del 70% con cada sesión de diálisis.

En los pacientes sometidos a hemodiálisis durante la administración de Magnevist, debe considerarse la iniciación rápida de la hemodiálisis después de la administración de Magnevist para aumentar la eliminación del medio de contraste.

Ha habido informes de fibrosis sistémica nefrogénica (NSF) asociada con el uso de medios de contraste que contienen gadolinio, incluyendo Magnevist, en pacientes con

- insuficiencia renal grave aguda o crónica ($GFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) o
- insuficiencia renal aguda de cualquier gravedad debida a síndrome hepatorenal o en el periodo perioperatorio del trasplante hepático.

En estos pacientes, Magnevist debiera usarse solamente después de una cuidadosa evaluación del riesgo/beneficio, incluyendo la consideración de posibles métodos alternativos de imagen y no a dosis mayores de 0.2 ml por kg de peso corporal (ver secciones "Pauta posológica" y "Efectos adversos").

- **Trastornos convulsivos**

Los pacientes con trastornos convulsivos o lesiones intracraneales pueden tener un riesgo aumentado de actividad convulsiva, como se ha comunicado raramente en asociación con la administración de Magnevist (ver la sección "Efectos adversos").

- **Retención de Gadolinio**

El gadolinio se conserva durante meses o años en varios órganos. Las concentraciones más altas (nanomoles por gramo de tejido) se han identificado en el hueso, seguidas por otros órganos (por ejemplo, cerebro, piel, riñón, hígado y bazo). La duración de la retención también varía según el tejido y es más larga en el hueso. Los GBCA lineales causan más retención que los GBCA macrocíclicos. En dosis equivalentes, la retención de gadolinio varía entre los agentes lineales con Omniscan (gadodiamida) y Optimark (gadoversetamida), causando una mayor retención que otros agentes lineales [Magnevist (gadopentetato de dimeglumina), MultiHance (gadobenate dimeglumine)]. La retención es más baja y similar entre las GBCA macrocíclicas [Dotarem (gadoterate meglumine), Gadovist (gadobutrol), ProHance (gadoteridol)].

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



No se han establecido las consecuencias de la retención de gadolinio en el cerebro. Se han establecido las consecuencias clínicas y patológicas de la administración y retención de GBCA en la piel y otros órganos en pacientes con insuficiencia renal [consulte Advertencias y precauciones especiales de empleo (4.4)]. Existen informes poco frecuentes de cambios cutáneos patológicos en pacientes con función renal normal. Se han notificado eventos adversos que involucran sistemas orgánicos múltiples en pacientes con función renal normal sin un vínculo causal establecido con la retención de gadolinio [consulte Efectos adversas (4.8)].

Si bien las consecuencias clínicas de la retención de gadolinio no se han establecido en pacientes con función renal normal, ciertos pacientes podrían tener un mayor riesgo. Estos incluyen pacientes que requieren dosis múltiples de por vida, pacientes embarazadas y pediátricas, y pacientes con afecciones inflamatorias. Considere las características de retención del agente al elegir un GBCA para estos pacientes. Minimice los estudios repetitivos de imágenes de GBCA, especialmente los estudios muy próximos, cuando sea posible.

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**
- **Inserto Versión 09**
- **Información para prescribir versión 09**

Nuevas indicaciones:

Medio de Contraste Para tomografía y resonancia magnética de cuerpo entero. Puede ser utilizado en niños.

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

- **Tomografía espinal y craneal por resonancia magnética (IRM)**
- **RM de cuerpo entero.**

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

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



Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. El gadopentetato de dimeglumina está contraindicado en pacientes con disfunción renal grave (TFG<30 mL/min/1,73m²)”

Advertencias y precauciones especiales de empleo

- **Hipersensibilidad**

Especialmente se requiere una cuidadosa evaluación del riesgo/beneficio en los pacientes con hipersensibilidad conocida a Magnevist.

Como con otros medios de contraste intravenosos, Magnevist puede asociarse con reacciones de hipersensibilidad/anafilactoides u otras idiosincrásicas caracterizadas por manifestaciones cardiovasculares, respiratorias o cutáneas y hasta reacciones graves que incluyen shock.

El riesgo de reacciones de hipersensibilidad es mayor en caso de:

- **reacción previa a medios de contraste**
- **antecedentes de asma bronquial**
- **antecedentes de trastornos alérgicos**

En pacientes con predisposición alérgica (especialmente con antecedentes de las condiciones mencionadas antes), la decisión de emplear Magnevist debe tomarse después de realizar una cuidadosa valoración de la relación riesgo-beneficio.

La mayoría de estas reacciones se presenta durante al menos la media hora después de la administración. Por tanto, se recomienda la observación posprocedimiento del paciente.

Es necesario disponer de medicamentos para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad, así como estar preparados para iniciar medidas de emergencia.

Se han observado raramente reacciones retardadas después de horas hasta varios días.

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



Los pacientes con enfermedad cardiovascular son más susceptibles a desenlaces graves e incluso mortales de las reacciones graves de hipersensibilidad.

- **Alteración de la función renal**

Antes de administrar Magnevist se debe efectuar un cribado de disfunción renal a todos los pacientes haciendo un historial y/o pruebas de laboratorio.

En los pacientes con insuficiencia renal grave debe realizarse una cuidadosa valoración riesgo-beneficio, pues en tales casos está retrasada la eliminación del medio de contraste.

En estos pacientes ha ocurrido raramente una insuficiencia renal aguda que requiera diálisis o un empeoramiento de la función renal. El riesgo de estos acontecimientos es mayor con dosis creciente de Magnevist.

Gadopentetato es excretado por vía renal, por tanto, se ha de dejar transcurrir un periodo de tiempo suficiente para la eliminación del medio de contraste del cuerpo antes de cualquier readministración a pacientes con insuficiencia renal. La vida media de eliminación en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada es de 3 a 4 horas. La vida media de eliminación en pacientes con insuficiencia renal grave es de unas 11 horas y aproximadamente el 75% de la dosis administrada se recuperó en la orina en dos días.

Magnevist puede eliminarse del cuerpo por hemodiálisis.

Después de 3 sesiones de diálisis de 3 horas cada una, aproximadamente el 97% de la dosis administrada se elimina del cuerpo, eliminándose alrededor del 70% con cada sesión de diálisis.

En los pacientes sometidos a hemodiálisis durante la administración de Magnevist, debe considerarse la iniciación rápida de la hemodiálisis después de la administración de Magnevist para aumentar la eliminación del medio de contraste.

Ha habido informes de fibrosis sistémica nefrogénica (NSF) asociada con el uso de medios de contraste que contienen gadolinio, incluyendo Magnevist, en pacientes con



- insuficiencia renal grave aguda o crónica ($GFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) o
- insuficiencia renal aguda de cualquier gravedad debida a síndrome hepatorenal o en el periodo perioperatorio del trasplante hepático.

En estos pacientes, Magnevist debiera usarse solamente después de una cuidadosa evaluación del riesgo/beneficio, incluyendo la consideración de posibles métodos alternativos de imagen y no a dosis mayores de 0.2 ml por kg de peso corporal.

- **Trastornos convulsivos**

Los pacientes con trastornos convulsivos o lesiones intracraneales pueden tener un riesgo aumentado de actividad convulsiva, como se ha comunicado raramente en asociación con la administración de Magnevist.

- **Retención de Gadolinio**

El gadolinio se conserva durante meses o años en varios órganos. Las concentraciones más altas (nanomoles por gramo de tejido) se han identificado en el hueso, seguidas por otros órganos (por ejemplo, cerebro, piel, riñón, hígado y bazo). La duración de la retención también varía según el tejido y es más larga en el hueso. Los GBCA lineales causan más retención que los GBCA macrocíclicos. En dosis equivalentes, la retención de gadolinio varía entre los agentes lineales con Omniscan (gadodiamida) y Optimark (gadoversetamida), causando una mayor retención que otros agentes lineales [Magnevist (gadopentetato de dimeglumina), MultiHance (gadobenate dimeglumine)]. La retención es más baja y similar entre las GBCA macrocíclicas [Dotarem (gadoterate meglumine), Gadovist (gadobutrol), ProHance (gadoteridol)].

No se han establecido las consecuencias de la retención de gadolinio en el cerebro. Se han establecido las consecuencias clínicas y patológicas de la administración y retención de GBCA en la piel y otros órganos en pacientes con insuficiencia renal [consulte Advertencias y precauciones especiales de empleo (4.4)]. Existen informes poco frecuentes de cambios cutáneos patológicos en pacientes con función renal normal. Se han notificado eventos adversos que involucran sistemas orgánicos múltiples en pacientes con función renal normal sin un vínculo causal establecido con la retención de gadolinio.

Si bien las consecuencias clínicas de la retención de gadolinio no se han establecido en pacientes con función renal normal, ciertos pacientes podrían

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



tener un mayor riesgo. Estos incluyen pacientes que requieren dosis múltiples de por vida, pacientes embarazadas y pediátricas, y pacientes con afecciones inflamatorias. Considere las características de retención del agente al elegir un GBCA para estos pacientes. Minimice los estudios repetitivos de imágenes de GBCA, especialmente los estudios muy próximos, cuando sea posible.

3.4.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.4.2.1 NORMOLIP NF® 135MG CÁPSULA NORMOLIP NF 45 MG CAPSULAS

Expediente : 20054838 / 20055962
Radicado : 2017127747 / 2017127756 / 20181192311 / 20181192309
Fecha : 20/09/2018
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición:

Cada capsula de liberación retardada contiene 135mg de Ácido Fenofíbrico
Cada capsula dura contiene 45mg de Ácido Fenofíbrico

Forma farmacéutica:

Capsulas de liberación retardada
Capsula dura

Indicaciones: Hipertrigliceridemia: como tratamiento adyuvante a la dieta para el tratamiento de la hipertrigliceridemia grave (. 500 mg/dl). Pacientes con niveles muy elevados de triglicéridos en suero > 2,000 mg/dl y que tienen un alto riesgo de desarrollar pancreatitis.

Hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta: tratamiento adyuvante a la dieta para reducir niveles elevados de colesterol de baja densidad (LDL-C), colesterol total (C-Total), triglicéridos (TG), y apolipoproteína B (APO B), y para aumentar los niveles de colesterol de alta densidad (HDL-C) en pacientes con hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta.

Contraindicaciones:

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



- Insuficiencia renal severa (depuración de la creatinina < 30 ml/min), - enfermedad hepática (incluyendo cirrosis biliar y anomalía persistente no explicada de las pruebas de función del hígado) e insuficiencia hepática, - enfermedad de la vesícula biliar - pancreatitis crónica o aguda, con excepción de la pancreatitis aguda debida a hipertrigliceridemia severa. - reacción fotoalérgica o fototóxica conocida durante tratamiento con fibratos o ketoprofeno. - lactancia - hipersensibilidad al principio activo (ácido fenofibrato, fenofibrato de colina), fenofibrato o cualquiera de los excipientes. - no se recomienda su uso en menores de 18 años. - cuando trilipix® se administra conjuntamente con una estatina, refiérase a la sección de contraindicaciones de la respectiva etiqueta de la estatina.

Precauciones y advertencias: - músculo- esqueléticos: la monoterapia de fibrato y estatina aumenta el riesgo de miositis o miopatía, y se ha asociado con rabdomiólisis. Los datos de estudios de observación sugieren que el riesgo de rabdomiólisis aumenta cuando los fibratos se administran conjuntamente con una estatina. Refiérase a la etiqueta de la estatina respectiva para informarse sobre interacciones importantes entre medicamentos, que aumentan los niveles de estatina, y podrían aumentar el riesgo. El riesgo de toxicidad muscular grave parece aumentar en pacientes de edad avanzada que sufren diabetes, falla renal, o hipotiroidismo. Se debe considerar la miopatía en cualquier paciente con mialgias difusas, dolor o debilidad muscular, y/o elevaciones marcadas de los niveles de cpk. Los pacientes deben reportar rápidamente el dolor, sensibilidad o debilidad musculares, particularmente si están acompañados de malestar o fiebre. Los niveles de cpk se deben evaluar en pacientes que reportan estos síntomas, y la terapia con normolip y estatinas se debe discontinuar si se presentan niveles marcadamente elevados de cpk (un nivel cinco veces mayor que el límite superior del rango normal), o si se diagnostica miopatía o miositis. Se deben considerar los síntomas alarmantes que indiquen rabdomiólisis. Los pacientes deben informar rápidamente dolor o debilidad muscular. En caso de duda, se debe discontinuar la terapia.

- función renal: se han reportado elevaciones reversibles de la creatinina sérica en pacientes que reciben como monoterapia, o administrada conjuntamente con estatinas, lo mismo que en pacientes que reciben fenofibrato. Las elevaciones de la creatinina sérica fueron generalmente estables a lo largo del tiempo, sin evidencia de aumentos continuados en la creatinina sérica con terapia a largo plazo y tendieron a regresar a la línea de base después de la discontinuación del tratamiento. La significación clínica de estas observaciones es desconocida. Se recomienda la vigilancia de la función renal en pacientes con deterioro renal que tomen normolip la

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



función renal se debe monitorear en pacientes con riesgo de insuficiencia renal, tales como pacientes de avanzada edad y aquéllos con diabetes. El tratamiento se debe interrumpir en caso de una disminución clínicamente relevante en la depuración de la creatinina. Se recomienda vigilar la función renal durante los primeros 3 meses después del inicio del tratamiento, y periódicamente de entonces en adelante.

- función del hígado: normolip en dosis de 135 mg diario, administrado como monoterapia o administrado conjuntamente con dosis bajas a moderadas de estatinas, ha estado asociada a aumentos en las transaminasas séricas [ast (sgot) o alt (sgpt)].

La incidencia de aumentos en las transaminasas, observados en terapia de fenofibrato, puede estar relacionada con la dosis. Se ha reportado hepatitis hepatocelular, activa crónica, y colestásica observada en terapia de fenofibrato después de exposiciones de semanas hasta de varios años. En casos extremadamente raros, se ha reportado cirrosis en asociación con hepatitis activa crónica.

El monitoreo regular de la función hepática, incluyendo alt (sgpt) y ast (sgpt) séricos se debe realizar periódicamente durante el término de la terapia con normolip y la terapia se debe discontinuar si los niveles de enzimas persisten por encima de 3 veces el límite superior normal.

- pancreatitis: se ha informado pancreatitis en pacientes que toman drogas de la clase fibrato, incluyendo normolip. Esta ocurrencia puede representar una falla de la eficacia en pacientes con hipertrigliceridemia severa, un efecto directo de la droga, o un fenómeno secundario mediado por formación de piedras o sedimento en el tracto biliar, con obstrucción del ducto biliar común.

- coleditiasis: el normolip, como el fenofibrato, clofibrato, y gemfibrozilo, pueden aumentar la excreción del colesterol en la bilis, conduciendo potencialmente a coleditiasis. Si se sospecha coleditiasis, se indican estudios de la vesícula biliar. La terapia con normolip se debe discontinuar si se encuentran piedras en la vesícula.

- mortalidad y morbilidad por enfermedad cardíaca coronaria: hay evidencia de que el tratamiento con fibratos puede reducir los eventos de enfermedad cardíaca coronaria, pero los mismos no han mostrado disminuir todas las causas de mortalidad en la prevención primaria o secundaria de enfermedad cardiovascular.

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



- enfermedad venotromboembólica: en estudios clínicos, se observaron émbolo pulmonar y trombosis de las venas profundas a los más altos índices en el grupo tratado con fenofibrato que en el grupo tratado con placebo. - embarazo y lactancia: no hay datos adecuados del uso de normolip en mujeres embarazadas. Los estudios con animales suministraron indicaciones de toxicidad reproductiva.

El riesgo potencial para los humanos es desconocido. Normolip no se debe usar durante embarazo, a menos que sea claramente necesario. No se sabe si el ácido fenofibrato es excretado en la leche humana. La excreción del ácido fenofibrato en la leche, no se ha estudiado en animales. Los estudios de toxicidad reproductiva dieron indicios de que, con dosis altas, se pueden esperar efectos adversos en recién nacidos. Por lo tanto, el uso de la normolip durante la lactancia está contraindicado.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a los Autos No. 2018008021 y 2018008022 emitidos mediante Acta No. 06 de 2018, numeral 3.2.4.7 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la modificación de indicaciones para los productos de la referencia.

Nuevas indicaciones:

- Hipertrigliceridemia: Tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con hipertrigliceridemia grave (≥ 500 mg/dL). Pacientes con niveles muy elevados de triglicéridos en suero ($> 2,000$ mg/dL) y que tienen un alto riesgo de desarrollar pancreatitis.
- Hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta: Tratamiento adyuvante a la dieta para reducir niveles elevados de colesterol de baja densidad (LDL-C), colesterol total (C-total), triglicéridos (TG), y apolipoproteína B (Apo B), y para aumentar los niveles de colesterol de alta densidad (HDL-C) en pacientes con hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta.
- Retinopatía Diabética: Coadyuvante en el Tratamiento de la Retinopatía diabética y la degeneración macular relacionada con la edad, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Acta No. 01 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 no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 06 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.4.7., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la modificación de indicaciones “Retinopatía Diabética: Coadyuvante en el Tratamiento de la Retinopatía diabética y la degeneración macular relacionada con la edad, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2”, por cuanto en el estudio presentado ACCORD-eye no se observa una comparación estadística entre el uso de la asociación fenofibrato-simvastatina versus el grupo control de glicemia intensivo y estándar, por tanto persiste la incertidumbre sobre la real utilidad del fenofibrato que pueda ser atribuida a otros factores tales como control adecuado de la glicemia.

Adicionalmente, tampoco se presentaron estudios sobre los beneficios en la degeneración macular relacionada con la edad en diabetes tipo II que permitan evaluar la correspondiente indicación.

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1. SAXENDA® 6mg/mL

Expediente : 20094683
Radicado : 20181073335 / 20181221413
Fecha : 26/10/2018
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S.

Composición: Cada mL contiene 6mg de Liraglutida

Forma farmacéutica: Solución Inyectable en Pluma pre-llenada

Indicaciones:

Saxenda® está indicado en combinación a una dieta baja en calorías y el aumento de la actividad física, para el manejo crónico del peso en pacientes adultos con un índice de masa corporal (IMC) inicial de:

- 30 kg/m² o superior (obesidad), o

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



- 27 kg/m² a <30 kg/m² (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso como disglucemia (pre-diabetes y diabetes mellitus tipo 2), hipertensión, dislipidemia, o apnea obstructiva del sueño.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la liraglutida o a cualquiera de los excipientes.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018010601 emitido mediante Acta No 08 de 2018, numeral 3.2.8.1 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de información para prescribir versión basada en CCDS V7

Nueva dosificación:

“La dosis inicial es de 0.6 mg una vez al día. Se debe aumentar la dosis a 3.0 mg una vez al día en incrementos de 0.6 mg con intervalos de al menos una semana para mejorar la tolerabilidad gastrointestinal (ver Tabla 1). Si el escalamiento al siguiente paso de la dosis no es tolerado durante dos semanas consecutivas, considere suspender el tratamiento. No se recomiendan dosis diarias superiores a 3.0 mg.

Tabla 1. Programa de aumento escalonado de la dosis

	Dosis	Semanas
Aumento de la dosis 4 semanas	0.6 mg	1
	1.2 mg	1
	1.8 mg	1
	2.4 mg	1
Dosis de mantenimiento	3.0 mg	

Se debe suspender el tratamiento con Saxenda® después de 12 semanas a la dosis de 3.0 mg/día si el paciente no ha perdido al menos 5% del peso corporal inicial.

Se debe reevaluar anualmente la necesidad de continuar con el tratamiento.

Nuevas precauciones y advertencias:

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



Saxenda® no debe utilizarse como sustituto de la insulina en pacientes con diabetes mellitus.

No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de clase IV según la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Saxenda® en estos pacientes.

La seguridad y eficacia de Saxenda® no han sido establecidas en pacientes:

- tratados con otros productos para el manejo del peso,
- con obesidad secundaria a trastornos endocrinológicos o de alimentación o al tratamiento con medicamentos que puedan causar aumento de peso,
- con insuficiencia renal severa,
- con insuficiencia hepática severa.

No se recomienda su uso en estos pacientes

Existe experiencia limitada en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria y gastroparesia diabética. No se recomienda el uso de Saxenda® en estos pacientes ya que está asociado con reacciones adversas gastrointestinales transitorias, incluyendo náusea, vómito y diarrea.

Pancreatitis

Se han observado casos de pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor del GLP-1. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si se sospecha de pancreatitis se debe interrumpir el tratamiento con Saxenda®; si se confirma pancreatitis aguda, no se debe reanudar Saxenda®. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, la elevación en los niveles de enzimas pancreáticas por sí solo no constituye un factor predictivo de pancreatitis aguda.

Colelitiasis y colecistitis

En estudios clínicos, se observó una mayor tasa de incidencia de colelitiasis y colecistitis en pacientes tratados con Saxenda® que en los pacientes con placebo. El hecho de que la pérdida sustancial de peso puede aumentar el riesgo de colelitiasis y por lo tanto, la colelitiasis, explica parcialmente la tasa superior de Saxenda®. La colelitiasis y la colecistitis pueden inducir hospitalización y colecistectomía. Es necesario informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la colelitiasis y la colecistitis.

Enfermedad tiroidea

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



En estudios clínicos llevados a cabo en pacientes diabetes mellitus tipo 2, se han reportado eventos adversos tiroideos, como el bocio, en particular en pacientes con enfermedad tiroidea preexistente. Por lo tanto, Saxenda® debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad tiroidea

Frecuencia cardíaca

En los estudios clínicos, se observó un aumento de la frecuencia cardíaca (vea la sección Eficacia clínica y datos de seguridad). La frecuencia cardíaca debe monitorizarse con regularidad según la práctica clínica habitual. Es necesario informar a los pacientes sobre los síntomas del aumento de la frecuencia cardíaca (palpitaciones o sensación de aceleración de los latidos en estado de reposo). Se debe interrumpir el tratamiento con Saxenda® en los pacientes que experimenten un aumento constante, clínicamente relevante, de la frecuencia cardíaca en estado de reposo.

Deshidratación

Se han reportado signos y síntomas de deshidratación, incluyendo insuficiencia renal y falla renal aguda en pacientes tratados con agonistas del receptor de GLP-1. Los pacientes tratados con Saxenda® deben ser advertidos del riesgo potencial de deshidratación relacionado con los efectos secundarios gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la pérdida de los líquidos.

Hipoglucemia en pacientes con sobrepeso u obesos, con diabetes mellitus tipo 2

Los pacientes con diabetes tipo 2 que reciben Saxenda® en combinación con una sulfonilurea pueden tener un mayor riesgo de hipoglucemia. Se puede reducir el riesgo de hipoglucemia mediante una disminución en la dosis de sulfonilurea. La adición de Saxenda® en pacientes tratados con insulina no ha sido evaluada.

Nuevas reacciones adversas:

Lista tabulada de las reacciones adversas

La Tabla 2 lista las reacciones adversas reportadas en los estudios controlados a largo plazo fase 2 y fase 3. Las reacciones adversas asociadas con Saxenda® son listadas según el sistema de clasificación de órganos y la frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$).

Tabla 2. Reacciones adversas reportadas en estudios controlados fase 2 y fase 3

Acta No. 01 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 de MedDRA	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara
Trastornos del sistema inmune				Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipoglucemia*	Deshidratación	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio**		
Trastornos del sistema nervioso		Mareo** Disgeusia**		
Trastornos cardíacos			Taquicardia	
Trastornos gastrointestinales	Náusea Vómito Diarrea Estreñimiento	Resequedad en la boca Dispepsia Gastritis Enfermedad de reflujo gastroesofágico Dolor abdominal superior Flatulencia Eructos Distensión abdominal	Pancreatitis***	
Trastornos hepatobiliares		Colelitiasis***	Colecistitis***	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Urticaria	
Trastornos renales y urinarios				Falla renal aguda Insuficiencia renal
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Reacciones en el sitio de inyección Astenia** fatiga**	Malestar**	
Investigaciones		Aumento de lipasa Aumento de amilasa		

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



*Hipoglucemia (basada en los síntomas auto-reportados por los pacientes, no confirmada mediante medición de la glucosa en sangre) reportada en los pacientes sin diabetes mellitus tipo 2 tratados con Saxenda® en combinación con dieta y ejercicio. Consulte la sección 'Descripción de reacciones adversas esperadas' para mayor información.

**Observada principalmente durante los primeros 3 meses de tratamiento.

***Consulte la sección Advertencias y precauciones de uso*

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 08 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.8.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos recomienda aprobar el inserto profesional basado en el CCDS Versión 7.0 allegado mediante radicado 20181221413.

3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1 HYPER HEP ® B

Expediente : 20055505

Radicado : 20181220068

Fecha : 25/10/2018

Interesado : Dentons Cárdenas & Cárdenas Abogados Propiedad Intelectual S.A.S

Fabricante : Grifols Therapeutics LLC

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

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



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 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

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



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"> 1. Inmunoglobulina (Humana) de la Hepatitis B 1 inmediatamente* 2. Iniciar la serie de vacunas HB† 	<ol style="list-style-type: none"> 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)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Iniciar la serie de vacunas HB 2. Probar la fuente en cuanto a HBsAg. Si positiva, inmunoglobulina (humana) de hepatitis B 1 	<ol style="list-style-type: none"> 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.

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

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



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 la 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

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

Acta No. 01 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 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 3036301 Jun.2013

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.

Allegar PSUR que incluya información para Colombia.

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



La Sala considera que en cuanto a la información de plan de gestión del riesgo, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos del laboratorios de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías.

En cuanto al plan de gestión del riesgo, la Sala considera que el interesado debe:

Incluir en las contraindicaciones del inserto: Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas.

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 AVAXIM 160 U

Expediente : 213330
Radicado : 20181223746
Fecha : 30/10/2018
Interesado : Sanofi Pasteur S.A
Fabricante : Sanofi Pasteur S.A.

Composición:
Cada 0.5mL de suspensión contiene 160U de virus de la hepatitis a inactivado

Forma farmacéutica:
Suspensión inyectable

Indicaciones:

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



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 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.

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



- 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

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.

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



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.

Vía de administración:

Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Posología

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



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.
- Ver sección 6.6 para las instrucciones de preparación.

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.

Acta No. 01 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. 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 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 y Productos Biológicos los cuales serán especificados en el acto administrativo

En cuanto al plan de gestión del riesgo, la Sala considera que 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.

3.6.3 BOTOX® BTX-A® 50 U

Expediente : 20004997
Radicado : 20181224576
Fecha : 31/10/2018
Interesado : Allergan de Colombia S.A
Fabricante : Allergan Pharmaceuticals Ireland

Composición: Cada vial contiene 50U de Clostridium Botulinum Toxina Tipo A

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la hiperactividad muscular por su acción como agente inhibidor de liberación de acetilcolina pre-sináptica, en las patologías:

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



Oftalmología:

- Blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía
- Estrabismo
- Distonía focal

Neurología:

- Parálisis cerebral
- Tremor
- Espasticidad
- Distonías
- Mioclonías
- Espasmo hemifacial
- Cefalea tensional
- Torticolis espasmódica.
- Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica

Urología:

- Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga

Otorrinolaringología:

- Temblor palatal esencial
- Disfonía espasmódica.

Dermatología:

- Hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales.
- Tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales

Traumatología/Ortopedia:

- Padecimientos espásticos, dolor en espalda, cuello y espina dorsal asociados a contracturas patológicas.

Contraindicaciones: Botox® está contraindicado:

En individuos con hipersensibilidad conocida a la toxina botulínica tipo A o a cualquiera de sus excipientes.

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



En presencia de infección en el sitio (o sitios) de inyección propuesto(s). Botox® para el tratamiento de hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga, disfunción de la vejiga, está también contraindicado en: 36

- Pacientes con infección aguda del tracto urinario.
- Pacientes con retención urinaria aguda quienes no se realizan rutinariamente limpieza con autocateterización intermitente (CIC).

Precauciones y advertencias:

General

La anatomía relevante y cualesquiera alteraciones de la anatomía debidas a procedimientos quirúrgicos previos deben ser ponderadas antes de administrar Botox®. Debe evitarse la inyección de Botox® en estructuras anatómicas vulnerables.

Eventos adversos serios incluyendo resultados fatales han sido reportados en pacientes que habían recibido tratamiento con Botox® inyectado directamente en las glándulas salivares, la región oro-lingualfaringea, esófago y estómago. Algunos pacientes tenían preexistencia de disfagia o debilidad significativa.

Se ha reportado neumotórax asociado con el procedimiento de inyección después de la administración de Botox® cerca del tórax. Es necesario tener precaución al inyectarlo cerca del pulmón, particularmente de los ápices.

Se deberá tener precaución al usar Botox® en presencia de inflamación en el sitio (o sitios) de inyección propuesto(s) o cuando haya debilidad excesiva o atrofia en el músculo objetivo.

Como se espera con cualquier procedimiento de inyección, Ha habido reportes de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematomas en asociación con la inyección. El dolor y/o la ansiedad relacionados con la aguja han traído consigo respuestas vasovagales que han incluido hipotensión sintomática transitoria y síncope.

Reacciones de Hipersensibilidad:

Reacciones serias y/o inmediatas de hipersensibilidad tales como, anafilaxis y enfermedad del suero han sido reportadas en raras ocasiones, como también lo han

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



sido otras manifestaciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, edema de tejidos blandos y disnea. Algunas de estas reacciones han sido reportadas después del uso de BOTOX® ya sea por si solo o en conjunción con otros productos asociados con reacciones similares. De presentarse una reacción de esta naturaleza, no se deberán administrar más inyecciones y se deberá instituir una terapia médica apropiada en forma inmediata. Se reportó un caso fatal de anafilaxis en el cual el paciente murió después de que se le inyectara Botox® diluido inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. La causalidad de Botox®, de la lidocaína o de ambos no ha sido determinado.

Trastornos Neurológicos Preexistentes:

Se deberá tener precaución extrema al administrar Botox® a individuos con enfermedades neuropáticas motoras periféricas (p. ej., esclerosis lateral amiotrófica o neuropatía motora) o con trastornos de la conexión neuromuscular (p. ej., miastenia grave o síndrome de Lambert-Eaton). Los pacientes con trastornos de la conexión neuromuscular pueden llegar a presentar un incremento del riesgo de efectos sistémicos clínicamente significativos (incluyendo disfagia severa y afectación respiratoria), al recibir dosis típicas de Botox®. Ha habido casos raros de administración de toxina botulínica a pacientes con trastornos, conocidos o no conocidos, de la conjunción neuromuscular, en los cuales los pacientes han mostrado sensibilidad extrema a los efectos sistémicos de las dosis clínicas típicas. En algunos de estos casos, la disfagia ha durado varios meses y ha hecho necesario colocar un tubo de alimentación gástrica. Al ser expuestos a dosis sumamente elevadas, los pacientes con trastornos neurológicos (p. ej., parálisis cerebral pediátrica o espasticidad del adulto) también pueden llegar a presentar un aumento del riesgo de efectos sistémicos clínicamente significativos.

Efectos adversos distantes del sitio de inyección:

Datos de seguridad obtenidos después de la comercialización para Botox® y otras toxinas botulínicas aprobadas sugieren que, en ciertos casos, es posible que los efectos de la toxina sean observados en lugares distantes del sitio de inyección. Los síntomas concordantes con el mecanismo de acción de la toxina botulínica han sido reportados horas a semanas después de la inyección y han incluido debilidad muscular, ptosis, diplopía, visión borrosa, debilidad facial, disfagia, trastornos del habla y de la deglución, estreñimiento, neumonía por aspiración, dificultad para respirar y depresión respiratoria. Es probable que el riesgo de presentar síntomas sea mayor en los niños tratados para espasticidad, pero los síntomas también pueden presentarse en pacientes con condiciones y comorbilidades subyacentes que los

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



predispondrían a padecer dichos síntomas, incluyendo a adultos tratados para espasticidad y otras condiciones, y en pacientes que son tratados con dosis elevadas. La dificultad para deglutir y para respirar pueden amenazar la vida y se ha reportado la muerte, aunque no se ha establecido una asociación causal definitiva con Botox®.

Se deberá aconsejar a los pacientes o cuidadores que busquen atención médica inmediata de surgir trastornos de la deglución, del habla o de tipo respiratorio.

Sistema Cardiovascular:

Ha habido reportes de eventos adversos que han involucrado al sistema cardiovascular después de la administración de Botox®, incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunos de ellos con desenlace fatal. Algunos de los pacientes en cuestión presentaban factores de riesgo incluyendo enfermedad cardiovascular preexistente. Se desconoce la relación exacta de estos eventos con Botox®.

Crisis Convulsivas:

Se han reportado crisis convulsivas de nueva aparición o recurrentes, típicamente en pacientes con predisposición para presentar estos eventos. La relación exacta entre estos eventos y la inyección con Botox® no ha sido establecida. Los reportes en niños correspondieron predominantemente a pacientes con parálisis cerebral tratados para espasticidad.

Inmunogenicidad:

La formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina botulínica tipo A pueden reducir la efectividad del tratamiento con Botox® al inactivar la actividad biológica de la toxina. Los factores críticos para la formación de anticuerpos neutralizantes no han sido bien caracterizados. El potencial de formación de anticuerpos se puede minimizar inyectando las dosis efectivas más bajas, administradas con el mayor intervalo posible entre inyecciones.

Albúmina Humana:

Este producto contiene albumina sérica humana, un derivado de la sangre humana. Con base en procesos eficaces de selección de donantes y manufactura del producto, este conlleva un riesgo extremadamente remoto de transmisión de enfermedades virales. El riesgo teórico de transmisión de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD) también es considerado como extremadamente remoto. No se han identificado casos de transmisión de enfermedades virales o CJD en asociación con la albúmina.

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



Blefaroespasma/ Espasmo hemifacial:

La reducción del parpadeo después de la inyección de Botox® en el músculo orbicular del ojo puede traer consigo exposición de la córnea, defectos epiteliales persistentes y ulceración de la córnea, especialmente en pacientes con trastornos del nervio craneal VII. Se ha presentado un caso de perforación de la córnea en un ojo afáquico que hizo necesario un injerto de córnea debido a este efecto. Se deberá efectuar una evaluación cuidadosa de la sensación de la córnea en los ojos previamente operados y evitar la inyección en el área del párpado medial inferior para evitar ectropión, así como tratar eficazmente todo defecto epitelial. Puede que esto haga necesario el uso de gotas protectoras, ungüentos o lentes de contacto blandos terapéuticos o el cierre del ojo con un parche u otros medios. Debido a la actividad anticolinérgica de la toxina botulínica, se deberá tener precaución al tratar a pacientes con riesgo de glaucoma por cierre angular, incluyendo a pacientes con ángulos anatómicamente estrechos.

Estrabismo:

Botox® no es eficaz para el estrabismo paralítico crónico excepto para reducir la contractura del antagonista en conjunción con reparación quirúrgica. La eficacia de Botox® en desviaciones de más de 50 dioptrías de prisma, en el estrabismo restrictivo, en el síndrome de Duane con debilidad del recto lateral y en el estrabismo secundario causado por recesión quirúrgica excesiva previa del antagonista es dudosa. Puede que para aumentar la eficacia sea necesario realizar múltiples inyecciones a través del tiempo. Durante la administración de Botox® para el tratamiento del estrabismo se han presentado hemorragias retrobulbares suficientes para afectar la circulación retinal, como consecuencia de penetraciones de la aguja en la órbita. Se recomienda tener acceso a instrumentos apropiados para examinar y descomprimir la órbita. También se han presentado penetraciones del globo ocular por las agujas. Deberá disponerse de un oftalmoscopio para diagnosticar esta condición. Puede que la inducción de parálisis en uno o más músculos extraoculares produzca desorientación espacial, visión doble o señalización pasada (“past-pointing”). Cubrir el ojo afectado puede aliviar estos síntomas.

Distonía Cervical:

La disfagia es un evento adverso reportado comúnmente después del tratamiento de pacientes con distonía cervical, con todos los tipos de toxinas botulínicas. Se deberá informar a los pacientes con distonía cervical sobre la posibilidad de experimentar disfagia que puede ser leve, pero podría ser severa. Puede que la disfagia persista por dos a tres semanas después de la inyección, pero se ha reportado una duración de hasta 5 meses después de la inyección. Como consecuencia de la disfagia existe

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



el potencial de que se presente aspiración, disnea y, ocasionalmente, la necesidad de alimentación con tubo. En casos raros se ha reportado disfagia seguida de neumonía por aspiración y muerte.

Las inyecciones en el elevador de la escapula pueden asociarse con un aumento del riesgo de infección de las vías respiratorias superiores y disfagia. La disfagia ha contribuido a una disminución de la ingesta de alimento y agua que ha traído consigo pérdida de peso y deshidratación. Puede que los pacientes con disfagia subclínica presenten un mayor riesgo de experimentar disfagia más severa después de una inyección de Botox®.

Limitar la dosis inyectada en ambos músculos esternocleidomastoideos a menos de 100 U puede reducir la incidencia de disfagia. Se ha reportado que los pacientes con menor masa muscular en el cuello o los pacientes que reciben inyecciones bilaterales en los esternocleidomastoideos presentan mayor riesgo de disfagia. La disfagia es atribuible a la difusión localizada de la toxina a la musculatura esofágica. Se deberá aconsejar a los pacientes o cuidadores que busquen atención médica inmediata de surgir trastornos de la deglución, del habla o de tipo respiratorio.

Espasticidad focal asociada con parálisis cerebral pediátrica y espasticidad focal de las extremidades superiores e inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

Botox® es un tratamiento para espasticidad focal que solo ha sido estudiado en asociación con regímenes de atención estándar usuales y no tiene por propósito reemplazar dichas opciones de tratamiento. No es probable que Botox® sea eficaz para mejorar el rango de movimiento en una articulación afectada por una contractura fija.

No se debe usar Botox® para el tratamiento de la espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes adultos que han sufrido un accidente cerebrovascular si no se espera que la reducción en el tono muscular produzca una función mejorada (por ejemplo, mejora en la marcha), o mejoría de los síntomas (por ejemplo, reducción del dolor) o facilite los cuidados que se le prestan al paciente.

Se debe proceder con cautela cuando se tratan pacientes con espasticidad secundaria a un accidente cerebrovascular los cuales pueden correr un mayor riesgo de sufrir caídas. Se debe proceder con cautela cuando se usa Botox® para el

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



tratamiento de la espasticidad focal en las extremidades inferiores en pacientes geriátricos que han sufrido un accidente cerebrovascular con comorbilidades significativas y solo se debe iniciar el tratamiento si se considera que los beneficios superan los potenciales riesgos.

Ha habido reportes espontáneos raros de muerte, en ocasiones asociada con neumonía por aspiración, en niños con parálisis cerebral severa después del tratamiento con toxina botulínica. Se deberá tener precaución al tratar a pacientes pediátricos que presentan debilidad neurológica significativa, disfagia o un historial reciente de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar.

Disfonía espasmódica:

En general, el tratamiento de la disfonía espasmódica con Botox® deberá ser evitado en pacientes que habrán de someterse a una cirugía electiva que requerirá anestesia general, ya que Botox® relaja las cuerdas vocales, lo cual potencialmente incrementa el riesgo de aspiración perioperatoria, etc. Se recomienda que este procedimiento sea llevado a cabo por médicos apropiadamente capacitados y en instalaciones preparadas para manejar el estridor reflejo que se llegara a presentar asociado con el procedimiento.

Hiperhidrosis:

Hiperhidrosis primaria de las axilas: Los pacientes deberán ser evaluados para detectar potenciales causas de hiperhidrosis secundaria (p. ej., hipertiroidismo o feocromocitoma) a fin de evitar el tratamiento sintomático de la hiperhidrosis sin diagnóstico y/o tratamiento de la enfermedad subyacente.

Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:

Disfunción de la vejiga

Se debe tener las precauciones médicas adecuadas al realizar la cistoscopia. En pacientes que no están cateterizados, el volumen de orina residual después de evacuar debe evaluarse 2 semanas después del tratamiento y periódicamente como es medicamento apropiado hasta 12 semanas.

A los pacientes se les debe instruir para que contacten su médico en caso de experimentar dificultades al evacuar ya que puede ser necesaria la cateterización. Debido al riesgo de retención urinaria, solamente deben ser considerados para el tratamiento los pacientes que estén dispuestos o sean aptos para iniciar cateterización post-tratamiento, en caso que se requiera.

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



Hiperactividad Neurogénica del Detrusor

En estos pacientes, se puede presentar disreflexia autonómica asociado con el procedimiento, la cual podría hacer necesaria una terapia médica pronta.

Líneas Faciales Hiperfuncionales:

Arrugas en la parte superior del rostro – frente, canto lateral y glabellares: La reducción del parpadeo causada por la inyección de Botox® en el músculo orbicular del ojo puede ocasionar exposición de la córnea, defectos epiteliales persistentes y ulceración de la córnea, especialmente en pacientes con trastornos del nervio craneal VII. Se deberá tener precaución al utilizar tratamiento con Botox® en pacientes con inflamación en el sitio de inyección, asimetría facial pronunciada, ptosis, dermatocalasis excesiva, cicatrices dérmicas profundas o piel sebácea gruesa, o imposibilidad de disminuir sustancialmente las líneas glabellares extendiéndolas físicamente.

Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica:

Consulte las Advertencias y Precauciones precedentes, las cuales incluyen información específica para las inyecciones en cabeza y cuello, ya que los sitios de inyección son similares.

Reacciones adversas:

General

En general, las reacciones adversas se presentan dentro de los primeros días posteriores a la inyección y, si bien suelen ser transitorias, pueden llegar a durar varios meses (o más tiempo en casos raros).

La debilidad muscular local representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica en el tejido muscular. Sin embargo, se ha reportado debilidad de los músculos adyacentes y/o de músculos distantes del sitio de inyección.

Tal como cabe esperar para cualquier procedimiento de inyección, ha habido reportes de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematomas en asociación con la inyección. El dolor y/o la ansiedad relacionados con la aguja han traído consigo respuestas vasovagales que han incluido hipotensión sintomática transitoria y síncope.

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



Experiencia de estudios clínicos

Reacciones adversas – frecuencia por indicación:

A continuación, se presenta la frecuencia de reacciones adversas documentada durante los estudios clínicos para cada indicación. La frecuencia es definida de la siguiente manera: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$) raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) y muy raros ($< 1/10,000$).

Blefaroespasma / espasmo hemifacial:

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de estudios clínicos controlados y de estudios abiertos que incluyeron a 1732 pacientes tratados con Botox®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos del sistema nervioso: Poco comunes: Mareos, parálisis facial; Trastornos oculares; Muy común: Ptosis del párpado; Comunes: Queratitis punteada, lagofthalmos, ojo seco, fotofobia, irritación ocular, aumento del lagrimeo; Poco comunes: Queratitis, ectropión, diplopía, entropión, visión borrosa; Raros: Edema de los párpados; Muy raros: Queratitis ulcerativa, defecto epitelial corneal, perforación corneal. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos; Común: Equimosis; Poco común: Sarpullido.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Poco común: Fatiga.

Estrabismo:

En los datos de seguridad recopilados a partir de estudios clínicos controlados, los cuales incluyeron a aproximadamente 2058 pacientes tratados con Botox®, se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos oculares: Muy comunes: Ptosis del párpado, trastorno del movimiento ocular; Poco comunes: Hemorragias retrobulbares oculares, penetración en el ojo, pupila de Holmes-Adie ; Raros: Hemorragia vítrea.

Distonía:

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de un estudio doble ciego controlado con placebo que incluyó a 231 pacientes tratados con Botox®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Infecciones e infestaciones: Comunes: Rinitis, infección del tracto respiratorio superior. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Mareos, hipertonía, hipoestesia, somnolencia, cefalea. Trastornos oculares; Poco comunes: Diplopía, ptosis del párpado. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Poco comunes: Disnea. Trastornos gastrointestinales: Muy común: Disfagia; Comunes: Boca seca, náuseas. Trastornos musculoesqueléticos y

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



del tejido conjuntivo: Muy común: Debilidad muscular; Común: Rigidez musculoesquelética. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Dolor; Comunes: Astenia, malestar, síndrome similar a resfriado; Poco común: Pirexia

Espasticidad de las extremidades superiores asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en 74 niños tratados para espasticidad de las extremidades superiores: Infecciones e infestaciones: Comunes: Influenza, neumonía. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Torpeza, hipoquinesia. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Debilidad muscular, espasmos musculares, dedo en gatillo. Trastornos renales y urinarios: Común: Poliuria. Trastornos gastrointestinales: Comunes: Vómito. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Dislocación de articulación, caída, contusión. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Molestia en el sitio de inyección; Comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección

Espasticidad de las extremidades inferiores asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo y de un estudio de extensión abierto, los cuales incluyeron a aproximadamente 304 pacientes tratados con Botox®: Infecciones e infestaciones: Muy comunes: Infección viral, infección del oído.

Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Somnolencia, alteración de la marcha, parestesia. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Común: Sarpullido. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Mialgia, debilidad muscular, dolor en extremidad. Trastornos renales y urinarios: Común: Incontinencia urinaria. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Caída. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Malestar, dolor en el sitio de inyección, astenia

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos que incluyeron a 339 pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Común: Hipertonía; Poco comunes: Hipoestesia, cefalea, parestesia. Trastornos vasculares: Poco comunes: Hipotensión ortostática. Trastornos gastrointestinales:

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



Poco comunes: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Equimosis; Poco comunes: Dermatitis, prurito, sarpullido. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Dolor en extremidad, debilidad muscular; Poco comunes: Artralgia, bursitis. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor en el sitio de inyección, pirexia, enfermedad similar a influenza; Poco comunes: Astenia, dolor, hipersensibilidad en el sitio de inyección, malestar.

Espasticidad focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos: Las siguientes reacciones adversas, se reportaron con mayor frecuencia ($\geq 1\%$) en los pacientes tratados con BOTOX® y con mayor frecuencia que por pacientes tratados con placebo en ensayos clínicos doble ciego controlados por placebo para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores en adultos.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Común: Edema periférico.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Artralgia, rigidez musculoesquelética.

Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Común: Sarpullido.

No se observó cambio en el perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

Disfonía espasmódica: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Muy común: Disfonía. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Comunes: Aspiración, estridor; Poco comunes: Tos. Trastornos gastrointestinales: Muy común: Disfagia; Poco común: Náuseas. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Común: Dolor; Poco común: Enfermedad similar a influenza.

Hiperhidrosis: Hiperhidrosis axilar primaria: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos, los cuales incluyeron a 397 pacientes tratados con Botox®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, parestesia.

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



Trastornos vasculares: Común: Sofocos. Trastornos gastrointestinales: Común: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Hiperhidrosis, olor anormal de la piel, prurito, nódulo subcutáneo, alopecia. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Común: Dolor en extremidad. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Dolor en el sitio de inyección; Comunes: Dolor, edema en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, hipersensibilidad en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección, astenia. Nota: Se reportó un incremento de la sudoración no axilar en 4.5% de los pacientes, dentro del mes posterior a la inyección sin que se observara un patrón en lo que se refiere a los sitios anatómicos afectados. Se observó una resolución en aproximadamente 30% de los pacientes dentro de un periodo de cuatro meses.

En un estudio abierto de Botox® (50 U por axila) en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad (n = 144), los eventos adversos más comunes (reportados en >3% de los pacientes) incluyeron amigdalitis (3.5%), nasofaringitis (4.9%) e infección del tracto respiratorio superior (21.5%). Las reacciones adversas de dolor en el sitio de inyección en hiperhidrosis fueron reportadas en dos pacientes cada uno. El perfil de seguridad de Botox® para el tratamiento de la hiperhidrosis en adolescentes fue similar al observado en la población adulta.

Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:

Vejiga Hiperactiva:

Las siguientes tasas fueron reportadas de los ensayos clínicos pivotaes doble-ciego, placebo-controlados, fase 3, durante el ciclo de tratamiento completo con Botox® 100 U:

Infecciones e infestaciones: Muy comunes: Infección del tracto urinario. Comunes: Bacteriuria. Trastornos renales y urinarios Muy comunes: Disuria. Comunes: Retención urinaria, polaquiuria. Investigaciones: Comunes: volumen de orina residual*
*PVR elevado no requiere cateterización

Las reacciones adversas relacionadas al procedimiento que se presentaron con una frecuencia común fueron disuria y hematuria.

La cateterización fue iniciada en el 6.5% después del tratamiento con Botox® 100 Unidades en comparación con 0.4% en el grupo placebo.

No se observaron cambios en el perfil general de seguridad con dosis repetidas.

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

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



Se reportaron las siguientes tasas con Botox® (200 U) durante el ciclo de tratamiento completo (duración media de la exposición: 44 semanas) de los estudios clínicos doble ciego, placebo controlados: Infecciones e infestaciones: Muy común: Infección del tracto urinario. Trastornos psiquiátricos: Común: Insomnio. Trastornos gastrointestinales: Común: Estreñimiento. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Debilidad muscular, espasmo muscular. Trastornos renales y urinarios: Muy común: Retención urinaria; Comunes: Hematuria*, disuria*, divertículo de la vejiga. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Fatiga, alteración de la marcha. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Disreflexia autonómica*, caída.*

***Reacciones adversas relacionadas con los procedimientos**

No se observó un cambio del perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

No se observó una diferencia de la tasa anual de exacerbaciones de MS (número de eventos de exacerbación de MS por año-paciente) (Botox® = 0.23, placebo = 0.20) en los pacientes con MS enrolados en los estudios esenciales.

De los pacientes sin cateterización en la línea basal antes del tratamiento, se inició cateterización en 38.9% después del tratamiento con Botox® (200 U) en comparación con 17.3% con el placebo.

Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de dos estudios doble ciego controlados con placebo que incluyeron a 687 pacientes tratados con Botox®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, migraña, paresia facial. Trastornos oculares: Comunes: Ptosis del párpado. Trastornos gastrointestinales: Poco comunes: Disfagia. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor en el sitio de inyección. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Prurito, salpullido; Poco comunes: Dolor de la piel. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Dolor del cuello, rigidez musculoesquelética, debilidad muscular, mialgia, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, tirantez muscular; Poco comunes: Dolor en la mandíbula.

Se reportó migraña (incluyendo empeoramiento de migraña) en 3.8% de los pacientes tratados con Botox® y 2.6% de quienes recibieron un placebo, típicamente dentro del

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



primer mes posterior al tratamiento. Estas reacciones no volvieron a presentarse en forma constante con los ciclos de tratamiento subsecuentes y la incidencia general disminuyó con las repeticiones del tratamiento. La tasa de discontinuaciones debidas a eventos adversos en estos estudios de Fase 3 fue de 3.8% con Botox® vs. 1.2% con placebo.

Líneas faciales Hiperfuncionales:

Líneas glabellares: Se reportaron los siguientes eventos adversos en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, multicéntricos y controlados con placebo que incluyeron a 405 pacientes tratados con Botox®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, parestesia. Trastornos oculares: Común: Ptosis del párpado. Trastornos gastrointestinales: Común: Náuseas: Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Eritema, tirantez de la piel. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Común: Debilidad muscular. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor facial, edema en el sitio de inyección, equimosis, dolor en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección.

Frente: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con Botox®: Trastornos del sistema nervioso: Muy común: Cefalea. Trastornos oculares: Muy común: Edema de los párpados. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, prurito en el sitio de aplicación, dolor facial

Canto lateral: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con Botox®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea: Trastornos oculares: Comunes: Ptosis del párpado, edema del párpado; Raros: Diplopía. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Raros: Debilidad muscular. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Formación de hematomas en el sitio de inyección; Comunes: Dolor facial

No se reportaron eventos adversos con la administración simultánea de 44U para el tratamiento de las líneas de patas de gallo y líneas glabellares.

Experiencia post-marketing

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



Después del tratamiento con Botox®, ha habido raros reportes espontáneos de muerte, algunos asociados con disfagia, neumonía, y/o otras debilidades significativas. Reacciones graves y/o inmediatas de hipersensibilidad como, anafilaxis y enfermedad del suero, han sido reportadas en raras ocasiones, como también lo han sido otras manifestaciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, edema de tejidos blandos y disnea. Algunas de estas reacciones han sido reportadas después del uso de Botox® ya sea por si solo o en conjunción con otros productos asociados con reacciones similares. Se reportó un caso fatal de anafilaxis en el cual el paciente murió después de que se le inyectara Botox® diluido inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. El papel causal de Botox®, de la lidocaína o de ambos no ha sido determinado.

Ha habido reportes raros de eventos adversos relacionados con el sistema cardiovascular (incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunos de ellos con desenlace fatal) después del tratamiento con Botox®. Algunos de los pacientes en cuestión presentaban factores de riesgo incluyendo enfermedad cardiovascular.

También se han reportado crisis convulsivas de nueva aparición o recurrentes después del tratamiento con Botox®, típicamente en pacientes con predisposición para sufrir estos eventos.

Se ha reportado glaucoma por cierre angular en muy raras ocasiones después del tratamiento con Botox® para blefaroespasmos.

Se ha reportado lagofthalmos después de la inyección con Botox® en las líneas glabellares o en las patas de gallo.

La siguiente lista incluye reacciones medicamentosas adversas u otros eventos adversos medicamento relevantes que han sido reportados desde que el fármaco fue comercializado: denervación/atrofia muscular, depresión respiratoria y/o insuficiencia respiratoria, disnea y neumonía por aspiración, disartria, boca seca, estrabismo, neuropatía periférica, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómito, pirexia, anorexia, visión borrosa, alteración visual, hipoacusia, tinnitus, vértigo, parálisis facial, paresia facial, plexopatía braquial, radiculopatía, síncope, hipoestesia, malestar, mialgia, miastenia grave, parestesia, sarpullido, eritema multiforme, prurito, dermatitis psoriasiforme, hiperhidrosis y alopecia incluyendo madarosis, ojo seco y espasmos/contracciones musculares involuntarias localizadas.

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



Interacciones:

Interacciones Medicamentosas

En teoría, el efecto de la toxina botulínica tipo A podría ser potenciado por los antibióticos aminoglucósidos o por medicamentos que interfieren con la transmisión neuromuscular (p. ej., agentes bloqueadores neuromusculares). No se han realizado pruebas específicas para establecer la posibilidad de interacción clínica con otros productos medicamentosos. No se han reportado interacciones medicamentosas de significancia clínica.

El efecto de la administración de diferentes serotipos de neurotoxina botulínica al mismo tiempo o con pocos meses de separación entre ellas es desconocido. Es posible que la debilidad excesiva se vea potenciada por la administración de una toxina botulínica antes de que los efectos de otra toxina botulínica administrada previamente se hayan resuelto.

Vía de administración:

Botox® está indicado para uso intramuscular, intradérmico o intradetrusor de acuerdo al uso indicado

Dosificación y Grupo etario:

General

Botox® debe ser administrado solo por médicos con la calificación apropiada y con experiencia en el tratamiento y en el uso del equipo necesario.

Los niveles de dosis óptimos y el número de sitios de inyección por músculo no han sido establecidos para todas las indicaciones. La dosis exacta y el número de sitios de inyección deberán ser determinados de acuerdo con las necesidades del paciente con base en el tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, en la severidad de la enfermedad, en la presencia de debilidad muscular local, en la respuesta al tratamiento previo y en la condición médica del paciente.

Como con cualquier tratamiento con medicamento, la administración inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. Si fuese necesario, dicha dosis puede ser incrementada gradualmente en tratamientos subsecuentes hasta alcanzar la dosis máxima generalmente estudiada o indicada.

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



En general, BOTOX® no deberá ser inyectado con una frecuencia mayor a un tratamiento cada tres meses. Se deben seguir las indicaciones específicas con respecto a la dosis y a la administración. Si bien no hay datos disponibles derivados de estudios clínicos controlados acerca del tratamiento concurrente de múltiples indicaciones, en general, como consideración práctica al tratar a pacientes adultos (incluyendo el tratamiento para múltiples indicaciones), la dosis acumulativa máxima no deberá exceder 400 U en un intervalo de 3 meses. En el tratamiento de paciente pediátricos, la dosis acumulativa máxima en un intervalo de 3 meses, generalmente no deberá exceder 8 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores. Los resultados clínicos (incluyendo los riesgos) para dosis más elevadas en los diferentes grupos de edad no han sido establecidos completamente.

El término “Unidad” (U) en el cual se basa la dosis es una medición específica de la actividad de la toxina que es propia de la formulación de toxina botulínica tipo A de Allergan. Por lo tanto, las U utilizadas para describir la actividad de Botox® son diferentes de las utilizadas para describir la actividad de otras preparaciones de toxina botulínica y las U representativas de la actividad de Botox®, no son intercambiables con las U de otros productos.

Las dosis para los pacientes mayores de 65 años son las mismas que para los adultos más jóvenes. La administración inicial deberá comenzar con la dosis más baja recomendada para la indicación específica.

La seguridad y eficacia de Botox® no ha sido establecida en niños menores de 2 años, para la indicación de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con parálisis cerebral, en niños menores de 12 años para las indicaciones de blefaroespasma, espasmo hemifacial, estrabismo, disfonía espasmódica o hiperhidrosis, en pacientes menores de 16 años para la indicación de distonía cervical ni en pacientes menores de 18 años para las indicaciones de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con accidente cerebrovascular, cefaleas en migraña crónica, vejiga hiperactiva, hiperactividad neurogénica del detrusor o arrugas en la parte superior del rostro.

En investigaciones clínicas, Botox® reconstituido ha sido inyectado utilizando una aguja estéril calibre 25 a 33, de longitud apropiada para el músculo esquelético y para las indicaciones dermatológicas. La localización del músculo objetivo mediante guía electromiográfica, estimulación del nervio o técnicas ecográficas pueden ser útiles.

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



Las inyecciones intradetrusor son realizadas bajo visualización directa vía cistoscopio con una aguja apropiada.

Se recomienda que Botox® sea usado para un único uso y en una única sesión de tratamiento. Para instrucciones más específicas sobre la dilución, manejo y disposición de residuos del producto ver sección 16 Instrucciones de Uso, Manejo y Disposición.

Blefaroespasmos:

La dosis recomendada inicial es de 1.25 a 2.5 U (volumen de 0.05 mL a 0.1 mL en cada sitio) inyectadas en el orbicular medial y lateral del párpado superior y en el orbicular lateral del párpado inferior.

Puede que el evitar la inyección cerca del elevador palpebral superior reduzca la incidencia de ptosis del párpado. Puede que el evitar la inyección en el párpado inferior medial (reduciendo así la difusión al oblicuo inferior) reduzca la incidencia de diplopía. Puede presentarse con frecuencia equimosis en los tejidos blandos de los párpados. Ello puede ser minimizado aplicando presión ligera al sitio de inyección inmediatamente después de la administración.

En general, el efecto inicial de las inyecciones es observado dentro de 3 días y el efecto pico es alcanzado una a dos semanas después del tratamiento. Cada tratamiento dura aproximadamente 3 meses, una vez transcurridos los cuales, el procedimiento puede ser repetido según sea necesario.

La dosis inicial no deberá exceder 25 U por ojo. En las sesiones de tratamiento sucesivas, la dosis puede ser incrementada al doble en comparación con la dosis administrada previamente, si se considera que la respuesta al tratamiento inicial fue insuficiente (definida como un efecto que dura menos de dos meses). Sin embargo en la mayoría de las situaciones, parece haber un aumento mínimo del beneficio al inyectar más de 5 U por sitio.

En general, la dosis acumulativa de Botox® para el tratamiento del blefaroespasmos no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Espasmo Hemifacial:

Los pacientes con espasmo hemifacial o trastornos del nervio craneal VII deberán ser tratados como los pacientes con blefaroespasmos unilateral, inyectándose otros



músculos faciales afectados (corrugador, cigomático mayor, orbicular de la boca) según sea necesario. En general, la dosis acumulativa de Botox® para el tratamiento de espasmo hemifacial no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Estrabismo:

Botox® debe ser inyectado, en los músculos extraoculares, siendo necesaria orientación electromiográfica. Para preparar el ojo para una inyección de Botox®, se recomienda la administración de varias gotas de un anestésico local y un descongestionante ocular varios minutos antes de la inyección.

Dosis iniciales: utilícense las dosis más bajas para el tratamiento de desviaciones leves y dosis más elevadas para desviaciones más pronunciadas.

1. Para músculos verticales y para estrabismo horizontal de menos de 20 dioptrías de prisma: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en cualquier músculo individual dado.
2. Para estrabismo horizontal de 20 a 50 dioptrías de prisma: 2.5 a 5 U (0.10 a 0.20 mL) en cualquier músculo individual dado.
3. Para parálisis del nervio craneal VI que persiste durante un mes o más: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en el recto medial.

Las dosis iniciales de Botox® suelen inducir parálisis de los músculos inyectados una a dos semanas después de la inyección. La intensidad de la parálisis se incrementa durante la primera semana. La parálisis dura 2 a 6 semanas y se resuelve gradualmente a lo largo de un periodo similar. Las correcciones excesivas de más de 6 meses de duración han sido raras.

Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados necesitará dosis adicionales debido a una respuesta clínica inadecuada del músculo después de la dosis inicial o debido a factores mecánicos tales como restricciones o desviaciones altas, o a la falta de fusión motora binocular para estabilizar la alineación. Se recomienda que los pacientes sean valorados 7-14 días después de cada inyección para evaluar el efecto de la dosis aplicada. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis completa del músculo objetivo deberán ser comparables a la dosis inicial. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis incompleta del músculo objetivo pueden ser incrementadas hasta dos veces, en comparación con la dosis administrada previamente. No se deberán administrar nuevas inyecciones hasta

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



que los efectos de la dosis anterior hayan desaparecido, como lo evidencia el retorno de la función del musculo inyectado y de los músculos adyacentes.

La dosis máxima recomendada en forma de una inyección única para cualquier músculo individual determinado es de 25 U. El volumen recomendado de inyección de Botox® para el tratamiento del estrabismo es de 0.05 mL a 0.15 mL por músculo.

Distonía Cervical:

El tratamiento de la distonía cervical puede incluir, aunque sin limitarse a, la inyección de Botox® en el esternocleidomastoideo, el elevador de la escápula, los escalenos, el esplenio de la cabeza, el semiespinal, el largo y/o el trapecio o trapecios. En caso de haber cualquier dificultad para aislar los músculos individuales, las inyecciones deberán ser realizadas por un médico experimentado empleando asistencia electromiográfica.

En un estudio clínico controlado, las dosis variaron entre 95 y 360 U (con una media aproximada de 240 U). Como es el caso con cualquier tratamiento con un fármaco, la dosis inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. No se deberán administrar más de 50 U en un sitio individual determinado. Puede que el limitar la dosis total inyectada en los músculos esternocleidomastoideos a 100 U o menos reduzca la incidencia de disfagia. El número óptimo de sitios de inyección depende del tamaño del músculo.

Por lo general, la mejoría clínica suele tener lugar dentro de las primeras dos semanas después de la inyección. El beneficio clínico máximo suele presentarse antes de que transcurran seis semanas después de la inyección. No se recomienda que los intervalos de tratamiento sean menores a dos meses. La duración del efecto benéfico reportada en estudios clínicos ha mostrado una variación sustancial (de 2 a 32 semanas) y típicamente ha sido de 12 a 16 semanas, aproximadamente. En general, la dosis acumulativa máxima para distonía cervical no deberá exceder 360 U en un intervalo de 3 meses.

Espasticidad focal asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica

Antes de la inyección de Botox® deberá realizarse identificación de los objetivos del tratamiento y de los músculos específicos responsables del patrón limitante de espasticidad. Es necesario un examen clínico para evaluar a los músculos en un patrón de espasticidad focal y es posible que el uso de electromiografía, ultrasonido muscular o estimulación eléctrica aumente la precisión de las inyecciones de Botox®.

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



En pacientes pediátricos, la máxima dosis acumulativa en un intervalo de 3 meses por lo general no debe exceder 8.0 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores.

En estudios clínicos para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores, la dosis por músculo varió entre 0.5 y 2.0 U/kg de peso corporal en las extremidades superiores por sesión de tratamiento. La dosis total varió entre 3.0 y 8.0 U/kg de peso corporal y no excedió de 300 Unidades dividido entre los músculos seleccionados en cualquier sesión de tratamiento. En estudios clínicos para el tratamiento de la deformidad en pie equino, la dosis por músculo varió de 2.0 a 4.0 Unidades/kg de peso corporal en las extremidades inferiores por sesión de tratamiento. La dosis total fue de 4.0 U/kg de peso corporal o 200 Unidades (la que fuera menor) dividida entre uno o dos sitios en el músculo gastrocnemio medial y lateral de una o las dos piernas en cualquier sesión de tratamiento. Puede que, después de la inyección inicial en el músculo gastrocnemio, sea necesario considerar incluir al tibial anterior o al tibial posterior para una mejoría adicional de la posición del pie al golpear el talón y al permanecer de pie.

La siguiente tabla busca suministrar lineamientos de dosificación para la inyección de Botox® en el tratamiento de la espasticidad focal en niños de 2 años y mayores.

Músculos de extremidad superior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Biceps Braquial	0.5 - 2.0	2-4 sitios
Braquialis	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Braquiorradial	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor radial del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador redondo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador cuadrado	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor profundo de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor superficial de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor largo del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor corto del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Oponente del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Aductor del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio

Músculos de extremidad inferior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Aductores de la cadera	4.0	2 sitios

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



(aductor largo, aductor corto, aductor magno, isquiotibiales mediales)		
Gastrocnemio	2.0	1-2 sitios
Medial Lateral	2.0	1-2 sitios

Por lo general, la mejoría clínica se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la inyección. Se deberán administrar nuevas dosis cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido, pero típicamente la frecuencia de inyección no deberá exceder un tratamiento cada tres meses. El grado de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Botox® y de los músculos a inyectar.

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

En estudios clínicos controlados y abiertos se utilizaron las siguientes dosis para los músculos individuales (dosis máxima total de 400 U por sesión de tratamiento):

Músculo	Dosis Total; Número de Sitios
Biceps braquial	100 – 200 U; 1 a 4 sitios
Flexor profundo de los dedos	15 – 50 U; 1-2 sitios
Flexor superficial de los dedos	15 – 50 U; 1-2 sitios
Flexor radial del carpo	15 – 60 U; 1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	10 – 50 U; 1-2 sitios
Aductor del pulgar	20 U; 1-2 sitios
Flexor largo del pulgar	20 U; 1-2 sitios

En estudios clínicos controlados, abiertos y en estudios no controlados se administraron dosis que usualmente variaron entre 200 y 240 U en los músculos flexores y de la muñeca (las cuales fueron divididas entre los músculos seleccionados) en una sesión de tratamiento dada.

En estudios clínicos controlados, la mejoría del tono muscular se presentó dentro de las primeras dos semanas, observándose por lo general el efecto pico dentro de un periodo de 4 a 6 semanas. En un estudio de continuación abierto no controlado, la mayoría de los pacientes recibió una nueva inyección después de un intervalo de 12 a 16 semanas, cuando el efecto sobre el tono muscular había disminuido. Los pacientes en cuestión recibieron hasta cuatro inyecciones (con una dosis acumulativa máxima



de 960 U) a lo largo de 54 semanas. Si el médico tratante lo considera apropiado, es posible administrar nuevas dosis cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido. Por lo general, las nuevas inyecciones no deberán ser administradas antes de 12 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Botox® y de los músculos a inyectar. Se deberá utilizar la dosis eficaz más baja.

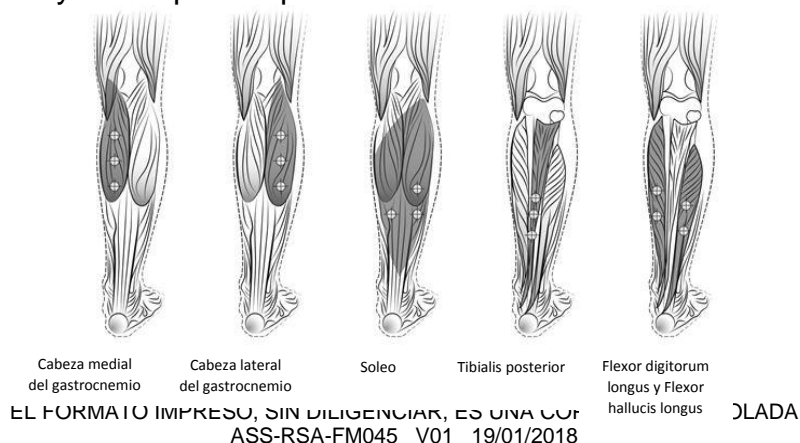
Espasticidad Focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores que involucra el tobillo y dedos del pie en adultos es de 300 U – 400 U, distribuidas en 5 músculos (ver tabla y figura a continuación). Si el médico tratante lo considera apropiado, se puede repetir el tratamiento con Botox® cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la administración de la inyección anterior.

Tabla: Dosificación de Botox® por músculo para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos

Músculo	Dosis recomendada Dosis total; Número de Sitios
Gastrocnemio	
Cabeza medial	75 Unidades; 3 sitios
Cabeza lateral	75 Unidades; 3 sitios
Soleo	75 Unidades; 3 sitios
Tibial Posterior	75 Unidades; 3 sitios
Flexor hallucis longus	50 Unidades; 2 sitios
Flexor digitorum longus	50 Unidades; 2 sitios

Figura: Sitios de inyección para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos





Disfonía Espasmódica:

A menos que la inyección sea realizada bajo visualización directa, se utiliza una aguja electromiográfica recubierta con Teflón y la inyección es realizada empleando orientación electromiográfica. Para la disfonía espasmódica aductora, la dosis inicial recomendada es de 1.0 a 2.5 U en un volumen de 0.1 mL inyectado en cada músculo tiroaritenideo. En los tratamientos subsecuentes, la dosis puede ser ajustada alterando la concentración de acuerdo a las características del paciente y de la respuesta a la terapia previa. Puede que en ocasiones un paciente necesite hasta 3 U por cuerda vocal. Sin embargo, con el paso de los años de tratamiento, muchos pacientes han reducido su dosis hasta una dosis tan baja como 0.2 U por músculo tiroaritenideo.

Para el tratamiento de la disfonía espasmódica abductora se suelen inyectar 2.0 a 5.0 U de Botox® unilateralmente en un músculo cricoaritenideo posterior a través de un abordaje transcricoideo, supracricoideo o retrocricoideo lateral.

La inyección suele ser administrada con el paciente en posición supina y con una almohada pequeña colocada bajo los hombros para mejorar la exposición laríngea. Para la disfonía espasmódica aductora se identifican los puntos de referencia de la superficie laríngea, incluyendo el cartílago tiroides y cricoides, y en particular el pequeño hueco de la membrana cricotiroidea. La identificación precisa de los puntos de referencia es una parte crítica de este procedimiento y puede llegar a resultar difícil en los individuos con cuello grueso.

También para el tratamiento de la disfonía espasmódica aductora, la aguja de registro EMG es avanzada en la línea media a través de la membrana cricotiroidea, dirigiendo la aguja en dirección rostral y con un ángulo aproximado de 30° en dirección lateral hacia el músculo tiroaritenideo designado. Para un procedimiento bilateral, la aguja es redirigida hacia el músculo contralateral correspondiente. Una vez dentro del músculo, la actividad electromiográfica de inserción es audible y la colocación puede ser confirmada pidiendo al paciente que articule una “e”. Una vez confirmada la colocación de la aguja se inyecta la dosis requerida de Botox® en un volumen de 0.1 mL (por lo general sin exceder 5 U).

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



En todos los casos de disfonía espasmódica abductora, se deberá realizar una endoscopia antes de cada tratamiento para evaluar la actividad dinámica de cada cuerda vocal y el tamaño de la vía aérea al nivel de la glotis. Típicamente se elige al músculo cricoaritenideo posterior (PCA) del lado más activo para la terapia. Se deberá utilizar un abordaje retrocricoideo en el cual la aguja de inyección, la cual contiene entre 2 y 5 U de Botox® en un volumen de 0.1 mL, es dirigida hacia el PCA describiendo una curva al nivel del cartílago cricoides para posicionarla detrás de la laringe. La laringe puede ser rotada lateralmente en el lado apropiado para mejorar el acceso. Para confirmar la colocación de la aguja, el paciente inhala con fuerza para activar el PCA, lo cual produce un patrón de interferencia EMG característico. A continuación se efectúa la inyección de Botox®. Se recomienda realizar exclusivamente inyecciones unilaterales en cada sesión de tratamiento. La determinación del PCA que debe ser inyectado en una sesión de tratamiento dada es realizada a través de una revisión endoscópica previa. Las sesiones de tratamiento son llevadas a cabo exclusivamente cuando la cuerda no inyectada presenta suficiente movimiento para prevenir estridor en el caso de que la cuerda inyectada se vuelva inmóvil. Ocasionalmente, un paciente con disfonía espasmódica abductora presentará un aumento de la actividad del músculo cricotiroideo —la cual también puede ser evaluada por EMG— y posiblemente se beneficiará de inyecciones suplementarias en dicho músculo.

Por lo general, el efecto pico es observado dentro de los 7 días posteriores a una inyección.

Hiperhidrosis:

Hiperhidrosis axilar primaria: La dosis inicial recomendada es de 50 U de Botox® es inyectada intradérmicamente utilizando una aguja calibre 30 en alícuotas de 0.1 a 0.2 mL distribuidas uniformemente en múltiples sitios (10-15) con una separación aproximada de 1-2 cm entre si dentro del área hiperhidrótica de cada axila. El área hiperhidrótica puede ser definida utilizando técnicas de tinción estándar, por ejemplo, la prueba de yodo-almidón de Minor. Botox® es reconstituido con solución salina al 0.9% libre de preservantes (100 U/4 mL). Cada dosis es inyectada a una profundidad aproximada de 2 mm y en un Angulo de 45 grados respecto a la superficie de la piel con el lado del bisel hacia arriba para minimizar la filtración y para asegurar que el líquido inyectado permanezca dentro de la dermis.

Por lo general, la mejoría clínica suele presentarse dentro de la primera semana posterior a la inyección. La duración media de la respuesta después de tratamientos

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



repetidos (hasta 4 tratamientos en pacientes tratados con 50 U de Botox®) fue de 6-8 meses.

Es posible administrar una nueva inyección de Botox® cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido y el médico tratante lo considere necesario. Las inyecciones no deberán ser repetidas con una frecuencia que exceda un tratamiento cada dos meses.

Hiperactividad del Músculo Detrusor de la Vejiga:

Trastornos de la vejiga

Los pacientes no deberán presentar infección en el tracto urinario antes del tratamiento. Deberán administrarse antibióticos profilácticos 1-3 días antes del tratamiento, en el día del tratamiento, y 1-3 días después del tratamiento.

Generalmente se recomienda que los pacientes discontinúen el tratamiento antiplaquetario al menos tres días antes del procedimiento de inyección. Los pacientes con terapia anti-coagulante deben ser controlados adecuadamente para disminuir el riesgo de sangrado.

Vejiga Hiperactiva:

Debe realizarse una instilación intravesical de anestésico local diluido con o sin sedación antes de la inyección, de conformidad con la práctica local. Si se realiza una instilación local de anestésico, la vejiga debe ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección.

La dosis recomendada es 100 Unidades de Botox®. La dilución recomendada es 100 Unidades/10 mL con solución salina no preservada 0.9%. Elimine cualquier sobrante de solución salina. Botox® reconstituido (100 Unidades/10 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un citoscopio flexible o rígido, evitando el trígono. La vejiga debe ser instilada con suficiente solución salina para lograr una adecuada visualización para las inyecciones, pero debe evitarse la sobredistensión.

La aguja de inyección deberá llenarse con aproximadamente 1 mL de Botox® reconstituido antes de iniciar las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para remover el aire atrapado. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 20 inyecciones de 0.5 mL cada una (para un volumen total de 10 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la



figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga no deberá ser drenada para que los pacientes puedan demostrar su capacidad de evacuar antes de abandonar la clínica. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones y hasta que haya ocurrido una evacuación espontánea.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 166 días [~24 semanas]), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.

La duración general media de la respuesta fue ~212 días (~30 semanas) basado en los pacientes que recibieron tratamientos únicamente con Botox® 100 Unidades de los estudios pivotaes a través del estudio de extensión abierto (N=438).

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

Es posible utilizar una instilación intravesical de un anestésico local diluido con o sin sedación, o anestesia general antes de la inyección de conformidad con la práctica local. Si se lleva a cabo una instilación de un anestésico local, la vejiga deberá ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección. La dosis recomendada es de 200 U de Botox®.

Botox® 100 U:

Reconstituya dos viales de 100 U de Botox® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes cada uno y mezcle suavemente el contenido de cada vial. Extraiga 4 mL de cada vial a dos jeringas de 10 mL. Extraiga los 2 mL restantes de cada vial a una tercera jeringa de 10 mL. Complete la reconstitución añadiendo 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de Botox® reconstituido. Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

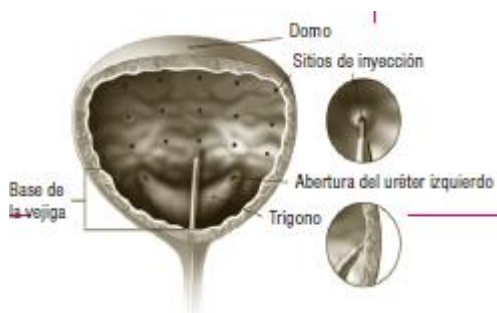
Botox® reconstituido (200 U/30 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio flexible o rígido evitando el trígono. La vejiga deberá ser instilada con



suficiente solución salina para obtener una visualización adecuada para las inyecciones, pero se deberá evitar una distensión excesiva.

La aguja de inyección deberá ser llenada con aproximadamente 1 mL, antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar todo aire presente. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 30 inyecciones de 1 mL cada una (para un volumen total de 30 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga deberá ser drenada. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 256-295 días o 36-42 semanas para Botox® 200 U), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga. La duración general de la respuesta media fue de 253 días (~36 semanas) basado en los pacientes que recibieron tratamiento únicamente con Botox® 200 Unidades a partir de los estudios pivotaes, a través del estudio de extensión abierto (N=174).



Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

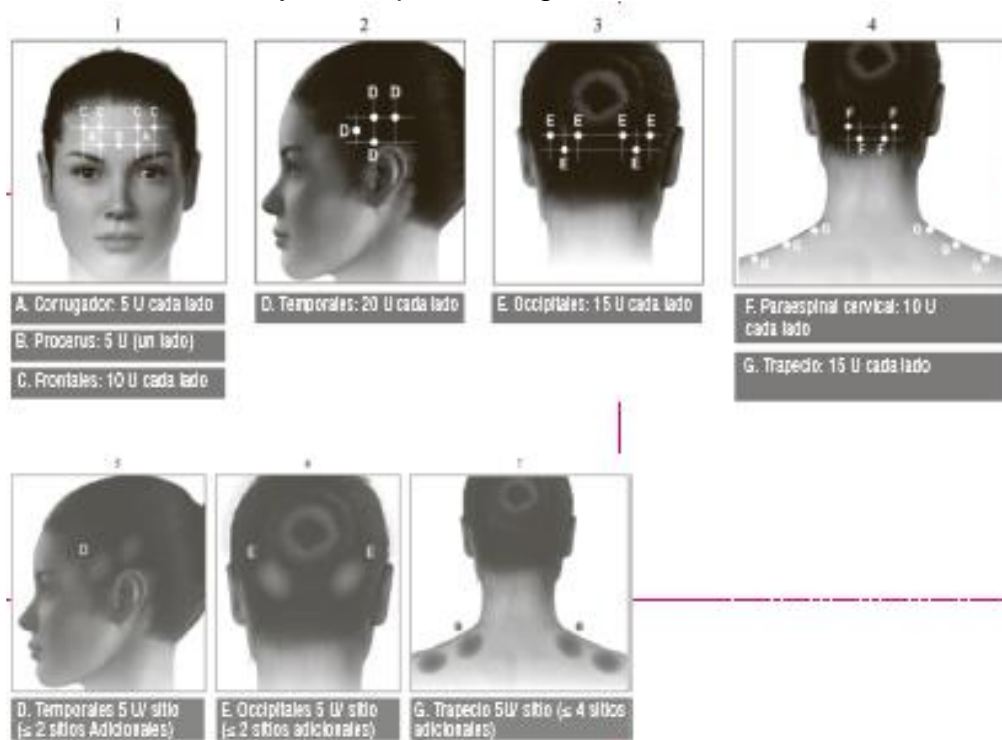
La dilución recomendada es de 100 unidades/2 mL, con una concentración final de 5 unidades por 0.1 mL. La dosis recomendada para tratar la migraña crónica es de 155 a 195 unidades administradas intramuscularmente (IM) utilizando una aguja calibre 30 estéril de 0.5 pulgadas en inyecciones de 0.1 mL (5 unidades) por sitio. Las inyecciones deberán ser divididas entre 7 áreas específicas de los músculos de la cabeza/cuello según se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesario utilizar

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



una aguja de 1 pulgada en la región del cuello en el caso de los pacientes con músculos del cuello gruesos. Con excepción del músculo procerus, el cual deberá ser inyectado en un sitio (línea media), todos los músculos deberán ser inyectados bilateralmente utilizando la dosis mínima por músculo señalada en la siguiente tabla, ubicándose la mitad del número de sitios de inyección en el lado derecho y la otra mitad en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello. Se recomienda repetir el tratamiento cada 12 semanas. De haber una ubicación (o ubicaciones) del dolor predominante(s), es posible administrar inyecciones adicionales en uno o ambos lados en un máximo de 3 grupos de músculos específicos (occipital, temporal y trapecio) hasta alcanzar la dosis máxima por músculo indicada en la siguiente tabla.

Sitios recomendados de inyección para la migraña crónica:



Dosis de Botox® por Músculo para la Migraña Crónica

Área de la Cabeza/Cuello	Dosis Recomendada Número Total de Unidades (número de sitios de inyección IM ^a)
Corrugador ^b	10 unidades (2 sitios)
Frontal ^b	20 unidades (4 sitios)
Procer	5 unidades (1 sitio)

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



Occipital ^b	30 unidades (6 sitios); máximo: 40 unidades (hasta 8 sitios)
Temporal ^b	40 unidades (8 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Grupo de músculos paraespinales cervicales ^b	20 unidades (4 sitios)
Trapezio ^b	30 unidades (6 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Rango de Dosis Total:	155 unidades a 195 unidades

a Cada sitio de inyección IM = 0.1 mL = 5 unidades de BOTOX®

b Dosis distribuida bilateralmente en el caso de la dosis mínima

Líneas Faciales Hiperfuncionales:

Líneas glabellares: Botox® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Se administra un volumen de 0.1 mL (4 U) en cada uno de los cinco sitios de inyección: dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo procerus para una dosis total de 20 U.

A fin de reducir la incidencia de ptosis, evítense las inyecciones cerca del músculo elevador palpebral superior, particularmente en los pacientes con complejos depresores del entrecejo de mayor tamaño. Las inyecciones en la parte medial del corrugador y en la parte central de la ceja deberán ser aplicadas al menos 1 cm por encima del reborde óseo supraorbitario.

La mejoría de las líneas verticales entre las cejas (líneas glabellares) suele comenzar dentro de un periodo de 1 a 2 días, incrementándose en intensidad durante la primera semana posterior al tratamiento. La duración del efecto es de aproximadamente 3-4 meses en la mayoría de los pacientes. En algunos pacientes se ha reportado una duración del efecto de hasta 6 meses. La frecuencia de tratamiento no deberá exceder un tratamiento cada tres meses.

Líneas en la frente: Botox® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se inyectan 2-6 U intramuscularmente en cada uno de los 4 sitios de inyección en el músculo frontal (cada 1-2 cm a lo largo de cualquiera de los lados de un pliegue profundo de la piel de la frente, 2-3 cm por encima de la ceja) para una dosis total de hasta 24 U.

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



Líneas Laterales del canthus (patas de gallo): Botox® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se deben inyectar 2-6 U bilateralmente en cada uno de los sitios de inyección (1-3 sitios) a una profundidad de 2-3 mm lateralmente con respecto al reborde orbitario lateral, donde se observa la mayoría de las líneas de una sonrisa forzada.

Las inyecciones deben ser aplicadas al menos 1 cm fuera de la órbita ósea y no deben ser aplicadas en la parte medial de la línea vertical que atraviesa al canto lateral, ni tampoco cerca del margen inferior del cigoma.

Todas las indicaciones

En ausencia del efecto deseado después de la primera sesión de tratamiento (es decir, ausencia de mejoría clínica significativa con respecto a la línea basal antes de que transcurra un mes después de la inyección), se deberán tener en consideración las siguientes acciones:

- Verificación clínica del efecto de la toxina sobre el músculo (o músculos) inyectado(s), lo cual puede incluir un examen electromiográfico por parte de un especialista experimentado en electromiografía.
- Análisis de las potenciales causas de la falta de efecto, por ejemplo, selección inapropiada de los músculos a inyectar, dosis insuficiente, técnica de inyección deficiente, contractura fija, debilidad relativa de los músculos antagonistas y/o formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina;
- Reevaluación de la idoneidad del tratamiento con toxina botulínica tipo A.

Para la segunda sesión de tratamiento, en ausencia de efectos no deseados después de la primera sesión de tratamiento, el médico deberá tener en consideración lo siguiente:

- Ajuste de la dosis tomando en cuenta el análisis de la falla del tratamiento previo;
- Uso de orientación EMG según sea apropiado;
- Mantenimiento de un intervalo de tres meses entre las dos sesiones de tratamiento.

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



En caso de falla en el tratamiento o una disminución del efecto después de un nuevo tratamiento, tomando en cuenta los ajustes de la dosis y los objetivos de las inyecciones, se deberán tener en consideración métodos de tratamiento alternativos.

Uso en embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos adecuados sobre el uso de toxina botulínica tipo A en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Botox® no deberá ser utilizado durante el embarazo a menos que los beneficios superen claramente a los riesgos potenciales. Si se determina que el uso de Botox® es necesario durante el embarazo o la paciente se embaraza durante el tratamiento con Botox®, se le deberá advertir acerca de los riesgos potenciales.

Lactancia

No hay información que indique si Botox® es o no eliminado en la leche materna. No se recomienda utilizar Botox® durante la lactancia.

Uso pediátrico

Ha habido reportes espontáneos raros de muerte, en ocasiones asociada con neumonía por aspiración, en niños con parálisis cerebral severa después del tratamiento con toxina botulínica. No se ha establecido una asociación causal con Botox® en estos casos. Ha habido reportes posteriores a la comercialización sumamente raros de posibles efectos distantes del sitio de inyección en pacientes pediátricos con comorbilidades, predominantemente con parálisis cerebral, que han recibido >8 U/kg. Se deberá tener precaución extrema al tratar a pacientes pediátricos con debilidad neurológica significativa, disfagia o historial reciente de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar.

La seguridad y la eficacia de Botox® no han sido establecidas en niños menores de 2 años para la indicación de parálisis cerebral, en niños menores de 12 años para las indicaciones de blefarospasmo, espasmo hemifacial, estrabismo, disfonía espasmódica o hiperhidrosis, en pacientes menores de 16 años para la indicación de distonía cervical ni en pacientes menores de 18 años para las indicaciones de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con accidente

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



cerebrovascular, cefaleas en migraña crónica, vejiga hiperactiva, hiperactividad neurogénica del detrusor o arrugas faciales del tercio superior.

Uso geriátrico

En general, los estudios clínicos de Botox® no identifican diferencias en la respuesta entre los pacientes ancianos y los más jóvenes. La selección de la dosis para un paciente de edad avanzada deberá ser cuidadosa, comenzando usualmente en el extremo inferior del rango de dosis.

Para información específica sobre la indicación, consultar la Sección 4 cuando aplique.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

Ha habido reportes de astenia, debilidad muscular, mareos y alteración visual después del tratamiento con Botox®, esto último puede hacer peligroso conducir o utilizar maquinaria.

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 allegado mediante radicado No. 20181224576

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que de acuerdo a información reciente publicada con respecto a la real eficacia del principio activo del producto de la referencia en la indicación: “alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica”, el interesado debe justificar el balance riesgo beneficio actual en esta indicación.

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

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



La Sala considera que en cuanto al plan de gestión de riesgos, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

3.6.4 ALBÚMINA HUMANA 20%

Expediente : 19992217
Radicado : 20181140530 / 20181223583
Fecha : 30/10/2018
Interesado : Pint Pharma Colombia S.A.S.

Composición:
Cada 1000mL de solución contiene 200g de Albumina Humana

Forma farmacéutica:
Solución para infusión

Indicaciones:
Restablecimiento y mantenimiento del volumen de sangre circulante donde se ha demostrado la deficiencia de volumen, y el uso de un coloide es apropiado.

La elección de la albúmina en lugar del coloide artificial dependerá de la situación clínica de cada paciente, basándose en las recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad a los preparados de albúmina o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:
La sospecha de reacciones de tipo alérgico o anafiláctico requiere la suspensión inmediata de la inyección. En caso de shock, debe ser implementado el tratamiento médico estándar para el shock.

La albúmina debe utilizarse con precaución en condiciones en las que la hipervolemia y sus consecuencias o hemodilución puedan representar un riesgo especial para el paciente. Ejemplos de tales condiciones son:

- Insuficiencia cardiaca descompensada
- Hipertensión

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



- Varices esofágicas
- Edema pulmonar
- Diátesis hemorrágica
- Anemia severa
- Anuria renal y post-renal

Reacciones adversas:

Clasificación de sistema de órganos	Reacciones (Frecuencia desconocida)*
Trastornos del sistema inmunológico	Shock anafiláctico Reacción anafiláctica hipersensibilidad
Desórdenes psiquiátricos	Estado de confusión
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea
Trastornos cardiacos	Taquicardia bradicardia
Trastornos vasculares	Hipotensión Hipertensión enrojecimiento
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	disnea
Desórdenes gastrointestinales	náuseas
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Urticaria Edema angioneurótico Rash eritematoso hiperhidrosis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia escalofríos
*No se puede estimar a partir de los datos disponibles	

Interacciones:

No se conocen interacciones específicas de la albúmina humana con otros medicamentos.

Vía de administración:

Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis requerida depende de la talla del paciente, de la gravedad del trauma o enfermedad, y de las pérdidas continuas de líquidos y proteínas. Se deben utilizar



medidas de idoneidad del volumen circulante y no de los niveles de albúmina plasmática para determinar la dosis requerida.

Si se va a administrar la albúmina humana, el rendimiento hemodinámico debe ser controlado regularmente; esto puede incluir:

- presión arterial y frecuencia del pulso
- presión venosa central
- presión arterial de la arteria pulmonar
- producción de orina
- electrolitos
- hematocrito/hemoglobina

Población pediátrica

Los datos sobre el uso de Albúmina Humana 20% en niños son limitados; por lo tanto, el producto sólo debe ser administrado a estas personas si los beneficios superan claramente los riesgos potenciales

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. 2018012290 emitido mediante Acta No. 12 de 2018, numeral 3.2.3.4, con el fin de 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.

- Evaluación farmacológica
- Inseto allegado mediante radicado No. 20181140530
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181140530

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 12 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.4., 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, con la siguiente información:

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



Composición:

Cada 1000mL de solución contiene 200g de Albumina Humana

Forma farmacéutica:

Solución para infusión

Indicaciones:

Restablecimiento y mantenimiento del volumen de sangre circulante donde se ha demostrado la deficiencia de volumen, y el uso de un coloide es apropiado.

La elección de la albúmina en lugar del coloide artificial dependerá de la situación clínica de cada paciente, basándose en las recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los preparados de albúmina o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

La sospecha de reacciones de tipo alérgico o anafiláctico requiere la suspensión inmediata de la inyección. En caso de shock, debe ser implementado el tratamiento médico estándar para el shock.

La albúmina debe utilizarse con precaución en condiciones en las que la hipervolemia y sus consecuencias o hemodilución puedan representar un riesgo especial para el paciente. Ejemplos de tales condiciones son:

- Insuficiencia cardiaca descompensada
- Hipertensión
- Varices esofágicas
- Edema pulmonar
- Diátesis hemorrágica
- Anemia severa
- Anuria renal y post-renal

Reacciones adversas:

Clasificación de sistema de órganos	Reacciones (Frecuencia desconocida)*
Trastornos del sistema inmunológico	Shock anafiláctico Reacción anafiláctica

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



	hipersensibilidad
Desórdenes psiquiátricos	Estado de confusión
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea
Trastornos cardiacos	Taquicardia bradicardia
Trastornos vasculares	Hipotensión Hipertensión enrojecimiento
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	disnea
Desórdenes gastrointestinales	náuseas
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Urticaria Edema angioneurótico Rash eritematoso hiperhidrosis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia escalofríos
*No se puede estimar a partir de los datos disponibles	

Interacciones:

No se conocen interacciones específicas de la albúmina humana con otros medicamentos.

Vía de administración:

Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis requerida depende de la talla del paciente, de la gravedad del trauma o enfermedad, y de las pérdidas continuas de líquidos y proteínas. Se deben utilizar medidas de idoneidad del volumen circulante y no de los niveles de albúmina plasmática para determinar la dosis requerida.

Si se va a administrar la albúmina humana, el rendimiento hemodinámico debe ser controlado regularmente; esto puede incluir:

- presión arterial y frecuencia del pulso
- presión venosa central
- presión arterial de la arteria pulmonar
- producción de orina
- electrolitos

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



- hematocrito/hemoglobina

Población pediátrica

Los datos sobre el uso de Albúmina Humana 20% en niños son limitados; por lo tanto, el producto sólo debe ser administrado a estas personas si los beneficios superan claramente los riesgos potenciales

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 20181140530 y la información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181140530.

3.6.5 HIZENTRA

Expediente : 20052622
Radicado : 20181106036 / 20181230632
Fecha : 08/11/2018
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición: Cada vial por 5mL contiene 1g de Inmunoglobulina Humana Normal

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Terapia sustitutiva en adultos y niños con síndromes de inmunodeficiencia primaria como:

- Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas.
- Inmunodeficiencia común variable.
- Inmunodeficiencia combinada grave y síndrome de Wiskott Aldrich.
- Deficiencias de subclases de IgG con infecciones recurrentes.

Terapia sustitutiva en mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.

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



Terapia inmunomoduladora:

Hizentra se indicó para el tratamiento de pacientes con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP, por sus siglas en inglés) como terapia de mantenimiento para evitar la recaída de la discapacidad y deterioro neuromuscular.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Hiperprolinemia tipo I y II. Este es un trastorno extremadamente infrecuente. En todo el mundo sólo se conocen unas cuantas familias con esta enfermedad.

Precauciones y advertencias:

Vía de administración

Hizentra es exclusivamente para uso subcutáneo y no debe administrarse por vía intravascular. En caso de administración accidental de Hizentra en un vaso sanguíneo, los pacientes pueden entrar en estado de choque.

Debe respetarse estrictamente la velocidad de infusión indicada en la sección “Posología/Forma de administración: Velocidad de infusión”. Es necesario supervisar estrictamente a los pacientes durante sus primeras infusiones supervisadas, y se debe observar cuidadosamente la presencia de cualquier evento adverso durante y por lo menos, 20 minutos después de la infusión.

Hipersensibilidad/anafilaxia

Las reacciones alérgicas verdaderas son infrecuentes. En particular, pueden producirse en pacientes con anticuerpos anti-IgA, que deben ser tratados con especial precaución. Los pacientes con anticuerpos anti-IgA para los que el tratamiento con medicamentos de IgG sea la única opción, deberán cambiar al tratamiento con Hizentra únicamente bajo una estricta supervisión médica.

En casos raros, la inmunoglobulina humana puede causar un descenso súbito de la presión arterial con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que habían tolerado un tratamiento anterior con inmunoglobulina humana.

Algunas reacciones adversas pueden producirse con mayor frecuencia en los pacientes que reciben inmunoglobulina humana por primera vez o, en casos raros, cuando se cambia el producto de inmunoglobulina humana o se ha interrumpido el tratamiento durante más de ocho semanas.

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



Con frecuencia, las posibles complicaciones pueden evitarse, comprobando que los pacientes:

- no sean sensibles a la inmunoglobulina humana, mediante la infusión inicial lenta del producto (≤ 15 ml/hora/sitio).
- son monitoreados cuidadosamente ante la presencia de cualquier síntoma durante el periodo de infusión y por al menos 20 minutos después de la administración. Durante la infusión y al menos una hora después, particularmente en pacientes que no hayan recibido previamente tratamiento con inmunoglobulina humana, los pacientes a los que se les cambie el tratamiento por un producto alternativo o cuando haya transcurrido un periodo prolongado desde la última infusión, para detectar potenciales eventos adversos.

La sospecha de una reacción alérgica o anafiláctica exige la interrupción inmediata de la inyección. En caso de choque, debe administrarse el tratamiento médico habitual.

Tromboembolismo

Eventos tromboembólicos arteriales y venosos tales como: infarto al miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda, y embolia pulmonar se han asociado con el uso de inmunoglobulinas. Deberá prestarse especial atención a pacientes con factores de riesgo preexistentes de eventos trombóticos tales como: edad avanzada, uso de estrógenos, uso de catéteres vasculares, antecedentes de enfermedad vascular o episodios trombóticos, factores de riesgo cardiovascular (incluyendo el historial de aterosclerosis y/o alteración del gasto cardíaco), estados de hipercoagulabilidad adquiridos o heredados, los periodos prolongados de inmovilización, hipovolemia grave y enfermedades que aumentan la viscosidad en la sangre.

Los pacientes deben ser informados acerca de los primeros síntomas de eventos tromboembólicos, incluyendo dificultad para respirar, dolor en el pecho, dolor e inflamación de las extremidades, déficit neurológico focal, se aconseja consultar a su médico inmediatamente después de la aparición de los síntomas. Los pacientes deben estar suficientemente hidratados antes del uso de inmunoglobulinas.

Síndrome de Meningitis Aséptica (SMA)

Casos de SMA han ocurrido con el uso de la inmunoglobulina intravenosa o subcutánea. El síndrome por lo general comienza dentro de varias horas a dos días después del tratamiento con inmunoglobulina. SMA se caracteriza por los siguientes signos y síntomas: cefalea intensa, rigidez del cuello, somnolencia, fiebre, fotofobia,

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



náuseas y vómitos. Los pacientes que presentan signos y síntomas de la SMA deben recibir un examen neurológico completo, incluyendo los estudios de LCR, para descartar otras causas de meningitis. La interrupción del tratamiento con inmunoglobulina puede resultar en una remisión de SMA dentro de varios días sin secuelas.

Información acerca de la seguridad con respecto a agentes transmisibles

Hizentra se produce con plasma humano. Entre las medidas habituales para prevenir infecciones producidas a causa del empleo de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano se encuentran la selección de los donantes, las pruebas de detección de marcadores específicos de infección en donaciones individuales y en mezclas de plasmas, así como la inclusión de pasos eficaces de fabricación para la inactivación/eliminación de virus (ver sección “Propiedades/Efectos”). A pesar de estas medidas, al administrar medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir completamente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto también es aplicable en el caso de cualquier virus desconocido o emergente, o de otros agentes patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran efectivas para virus envueltos, como el VIH, el VHB y el VHC, y para los virus no envueltos VHA y el parvovirus B19.

La experiencia clínica que existe es confiable en lo que se refiere a la ausencia de transmisión de la hepatitis A o del parvovirus B19 con inmunoglobulinas, y también se asume que el contenido de anticuerpos tiene una contribución importante para la seguridad viral.

Se recomienda que, cada vez que se administre Hizentra a un paciente, se tome nota del nombre y del número de lote del medicamento, a fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del medicamento

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Dado que los estudios clínicos se desarrollan bajo condiciones controladas, las tasas de reacción adversa al medicamento (RAM) observadas en los ensayos clínicos de un producto farmacéutico podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

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



Se han observado Reacciones Adversas al Medicamento (RAM) en 7 estudios fase III en pacientes con PID (n = 231) y en un estudio fase III en pacientes con CIDP (n = 115) con Hizentra (total N = 346).

Las RAM reportadas en estos estudios clínicos se resumen y clasifican a continuación según el sistema MedDRA de clases de órganos y sistemas (SOC y nivel de término de preferencia). La frecuencia por paciente se ha evaluado utilizando los criterios siguientes:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) y raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$). Para las RAMs espontáneas posteriores a la comercialización, la frecuencia de reporte se categoriza como desconocida.

Tabla 1: Reacciones adversas al medicamento (RAM) asociadas con Hizentra obtenidas de los ensayos clínicos y de la vigilancia poscomercialización, tasa de reporte por paciente

Categoría MedDRA de órganos o sistemas	Categoría de frecuencia de RFA con el término de preferencia de MedDRA para reacciones adversas	Categoría de frecuencia de RFA
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuente
	Reacciones anafilácticas	Desconocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefálea (incluso migraña)	Muy frecuente
	Mareos	Frecuente
	Síndrome de meningitis aséptica, temblor (incluso hiperactividad psicomotora)	Poco frecuente
	Sensación de ardor	Desconocida
Trastornos cardiacos	Taquicardia	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipertensión	Frecuente
	Enrojecimiento	Poco frecuente
	Eventos embólicos y trombóticos	Desconocida
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Muy frecuente
	Diarrea, náuseas, vómitos	Frecuente

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



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Muy frecuente
	Prurito, urticaria	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dolor musculoesquelético (inclusive artritis, espasmos musculares y debilidad muscular)	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en sitio de infusión, enfermedad similar a la influenza (incluso nasofaringitis)	Muy frecuente
	Pirexia, fatiga (inclusive malestar), dolor de pecho, dolor, escalofríos (inclusive hipotermia)	Frecuente
	Úlcera del sitio de infusión	Desconocida
Exploraciones complementarias	Incremento de la creatina en la sangre	Poco frecuente

Efectos de la clase

Ninguno conocido excepto reacciones en el lugar de la infusión de IgSC.

Población pediátrica

En los estudios clínicos con Hizentra se mostró un perfil de seguridad general similar en pacientes pediátricos y adultos.

Población geriátrica

La escasa información disponible de los estudios clínicos no mostró ninguna diferencia en el perfil de seguridad de los pacientes ≥ 65 años de edad respecto al de los pacientes más jóvenes. La experiencia posterior a la comercialización de Hizentra en pacientes ≥ 65 años de edad muestra un perfil de seguridad general similar entre este grupo de edad y los pacientes más jóvenes.

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Es importante reportar las 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 del cuidado de la salud a reportar las sospechas de reacciones adversas.

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



Para consultar la información relativa a la seguridad con respecto a agentes transmisibles, ver el apartado “Advertencias y precauciones de uso

Interacciones:

Vacunas con virus atenuados vivos

La administración de inmunoglobulina puede reducir la eficacia de las vacunas con virus vivos atenuados, como la vacuna contra el sarampión, la rubeola, la parotiditis y la varicela, durante un periodo mínimo de seis semanas y hasta tres meses.

Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de tres meses antes de la administración de vacunas con virus vivos atenuados.

En el caso del sarampión, esta reducción de la eficacia puede persistir hasta un año. Por lo tanto, en los pacientes que reciban la vacuna contra el sarampión debe comprobarse la concentración de anticuerpos.

Análisis serológico

Después de la inyección de IgG, el incremento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos pasivamente en la sangre del paciente puede dar lugar a una interpretación incorrecta de los resultados del análisis serológico.

La transmisión pasiva de anticuerpos contra los antígenos eritrocitarios, por ejemplo, A, B y D, puede interferir con algunas pruebas serológicas de detección de aloanticuerpos eritrocitarios (por ejemplo, la prueba de Coombs), recuentos de reticulocitos y análisis de haptoglobina.

Vía de administración:

SC - Subcutanea

Dosificación y Grupo etario:

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

Posología para adultos y niños

Puede ser necesario personalizar la dosis para cada paciente, dependiendo de la farmacocinética, de la respuesta clínica y de la concentración mínima de IgG en suero. El siguiente régimen de dosificación se proporciona como guía:

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



Terapia de reemplazo

El régimen de dosificación por vía subcutánea debe alcanzar un nivel sostenido de IgG. Puede ser necesaria una dosis de carga de al menos 0,2 a 0,5 g/kg (1,0 a 2,5 ml/kg) de peso corporal. Puede ser necesario dividir la administración de esta dosis en varios días. Una vez logrados niveles estables de IgG, las dosis de mantenimiento deben dividirse en dosis más pequeñas y administrarse a intervalos repetidos para alcanzar una dosis mensual acumulada del orden de 0,4 a 0,8 g/kg (2,0 a 4,0 ml/kg) de peso corporal.

Para pacientes que están cambiando el tratamiento intravenoso, la dosis mensual se divide en dosis más pequeñas y se administra a intervalos repetidos.

Se debe medir y evaluar la concentración mínima conjuntamente con la respuesta clínica del paciente. Dependiendo de la respuesta clínica (p. ej. el índice de infección), se puede considerar ajustar la dosis y/o el intervalo entre las dosis, para elevar los niveles mínimos a niveles deseados.

Terapia inmunomoduladora en pacientes con CIDP

La terapia con Hizentra se inició una semana después de la última infusión IVIg. La dosis subcutánea recomendada es de 0,2 a 0,4 g/kg acorde al peso corporal por semana. La dosis semanal puede dividirse en dosis menores y ser administrada en la cantidad de veces deseada por semana. Para la dosificación cada dos semanas, duplique las dosis semanales de Hizentra.

Para alcanzar la respuesta clínica deseada se podrá necesitar adaptar la dosis. La respuesta clínica individual del paciente debe ser la consideración principal en el ajuste de la dosis.

Posología para niños y adolescentes

La posología se determina por peso corporal como en el caso de los adultos. Hizentra se evaluó en 21 niños de 2 a 11 años y 12 adolescentes de 12 a 16 años en dos estudios clínicos.

Hizentra no se evaluó en estudios clínicos en pacientes pediátricos, menores de 18 años, con CIDP.

Población geriátrica

Acta No. 01 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

Dado que la dosis se administra por peso corporal y se ajusta a la respuesta clínica de las condiciones arriba mencionadas, no se considera que la dosis en la población geriátrica sea diferente de aquella en los sujetos de 18 a 65 años de edad

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. 2018010790 emitido mediante Acta No. 10 de 2018, numeral 3.2.3.4 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica por Decreto 1782 con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, los argumentos presentados por el interesado y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 10 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.4., 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 por 5mL contiene 1g de Inmunoglobulina Humana Normal

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Terapia sustitutiva en adultos y niños con síndromes de inmunodeficiencia primaria como:

- **Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas.**
- **Inmunodeficiencia común variable.**
- **Inmunodeficiencia combinada grave y síndrome de Wiskott Aldrich.**
- **Deficiencias de subclases de IgG con infecciones recurrentes.**

Acta No. 01 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
(t) 2948700
www.invima.gov.co





Terapia sustitutiva en mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.

Terapia inmunomoduladora:

Hizentra se indicó para el tratamiento de pacientes con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP, por sus siglas en inglés) como terapia de mantenimiento para evitar la recaída de la discapacidad y deterioro neuromuscular.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Hiperprolinemia tipo I y II. Este es un trastorno extremadamente infrecuente. En todo el mundo sólo se conocen unas cuantas familias con esta enfermedad.

Precauciones y advertencias:

Vía de administración

Hizentra es exclusivamente para uso subcutáneo y no debe administrarse por vía intravascular. En caso de administración accidental de Hizentra en un vaso sanguíneo, los pacientes pueden entrar en estado de choque.

Debe respetarse estrictamente la velocidad de infusión indicada en la sección “Posología/Forma de administración: Velocidad de infusión”. Es necesario supervisar estrictamente a los pacientes durante sus primeras infusiones supervisadas, y se debe observar cuidadosamente la presencia de cualquier evento adverso durante y por lo menos, 20 minutos después de la infusión.

Hipersensibilidad/anafilaxia

Las reacciones alérgicas verdaderas son infrecuentes. En particular, pueden producirse en pacientes con anticuerpos anti-IgA, que deben ser tratados con especial precaución. Los pacientes con anticuerpos anti-IgA para los que el tratamiento con medicamentos de IgG sea la única opción, deberán cambiar al tratamiento con Hizentra únicamente bajo una estricta supervisión médica.

En casos raros, la inmunoglobulina humana puede causar un descenso súbito de la presión arterial con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que habían tolerado un tratamiento anterior con inmunoglobulina humana.

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



Algunas reacciones adversas pueden producirse con mayor frecuencia en los pacientes que reciben inmunoglobulina humana por primera vez o, en casos raros, cuando se cambia el producto de inmunoglobulina humana o se ha interrumpido el tratamiento durante más de ocho semanas.

Con frecuencia, las posibles complicaciones pueden evitarse, comprobando que los pacientes:

- no sean sensibles a la inmunoglobulina humana, mediante la infusión inicial lenta del producto (≤ 15 ml/hora/sitio).**
- son monitoreados cuidadosamente ante la presencia de cualquier síntoma durante el periodo de infusión y por al menos 20 minutos después de la administración. Durante la infusión y al menos una hora después, particularmente en pacientes que no hayan recibido previamente tratamiento con inmunoglobulina humana, los pacientes a los que se les cambie el tratamiento por un producto alternativo o cuando haya transcurrido un periodo prolongado desde la última infusión, para detectar potenciales eventos adversos.**

La sospecha de una reacción alérgica o anafiláctica exige la interrupción inmediata de la inyección. En caso de choque, debe administrarse el tratamiento médico habitual.

Tromboembolismo

Eventos tromboembólicos arteriales y venosos tales como: infarto al miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda, y embolia pulmonar se han asociado con el uso de inmunoglobulinas. Deberá prestarse especial atención a pacientes con factores de riesgo preexistentes de eventos trombóticos tales como: edad avanzada, uso de estrógenos, uso de catéteres vasculares, antecedentes de enfermedad vascular o episodios trombóticos, factores de riesgo cardiovascular (incluyendo el historial de aterosclerosis y/o alteración del gasto cardiaco), estados de hipercoagulabilidad adquiridos o heredados, los periodos prolongados de inmovilización, hipovolemia grave y enfermedades que aumentan la viscosidad en la sangre.

Los pacientes deben ser informados acerca de los primeros síntomas de eventos tromboembólicos, incluyendo dificultad para respirar, dolor en el pecho, dolor e inflamación de las extremidades, déficit neurológico focal, se aconseja consultar a su médico inmediatamente después de la aparición de los

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



síntomas. Los pacientes deben estar suficientemente hidratados antes del uso de inmunoglobulinas.

Síndrome de Meningitis Aséptica (SMA)

Casos de SMA han ocurrido con el uso de la inmunoglobulina intravenosa o subcutánea. El síndrome por lo general comienza dentro de varias horas a dos días después del tratamiento con inmunoglobulina. SMA se caracteriza por los siguientes signos y síntomas: cefalea intensa, rigidez del cuello, somnolencia, fiebre, fotofobia, náuseas y vómitos. Los pacientes que presentan signos y síntomas de la SMA deben recibir un examen neurológico completo, incluyendo los estudios de LCR, para descartar otras causas de meningitis. La interrupción del tratamiento con inmunoglobulina puede resultar en una remisión de SMA dentro de varios días sin secuelas.

Información acerca de la seguridad con respecto a agentes transmisibles

Hizentra se produce con plasma humano. Entre las medidas habituales para prevenir infecciones producidas a causa del empleo de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano se encuentran la selección de los donantes, las pruebas de detección de marcadores específicos de infección en donaciones individuales y en mezclas de plasmas, así como la inclusión de pasos eficaces de fabricación para la inactivación/eliminación de virus. A pesar de estas medidas, al administrar medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir completamente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto también es aplicable en el caso de cualquier virus desconocido o emergente, o de otros agentes patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran efectivas para virus envueltos, como el VIH, el VHB y el VHC, y para los virus no envueltos VHA y el parvovirus B19.

La experiencia clínica que existe es confiable en lo que se refiere a la ausencia de transmisión de la hepatitis A o del parvovirus B19 con inmunoglobulinas, y también se asume que el contenido de anticuerpos tiene una contribución importante para la seguridad viral.

Se recomienda que, cada vez que se administre Hizentra a un paciente, se tome nota del nombre y del número de lote del medicamento, a fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del medicamento

Acta No. 01 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

Dado que los estudios clínicos se desarrollan bajo condiciones controladas, las tasas de reacción adversa al medicamento (RAM) observadas en los ensayos clínicos de un producto farmacéutico podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Se han observado Reacciones Adversas al Medicamento (RAM) en 7 estudios fase III en pacientes con PID (n = 231) y en un estudio fase III en pacientes con CIDP (n = 115) con Hizentra (total N = 346).

Las RAM reportadas en estos estudios clínicos se resumen y clasifican a continuación según el sistema MedDRA de clases de órganos y sistemas (SOC y nivel de término de preferencia). La frecuencia por paciente se ha evaluado utilizando los criterios siguientes:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) y raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$). Para las RAMs espontáneas posteriores a la comercialización, la frecuencia de reporte se categoriza como desconocida.

Tabla 1: Reacciones adversas al medicamento (RAM) asociadas con Hizentra obtenidas de los ensayos clínicos y de la vigilancia poscomercialización, tasa de reporte por paciente

Categoría MedDRA de órganos o sistemas	Categoría de frecuencia de RFA con el término de preferencia de MedDRA para reacciones adversas	Categoría de frecuencia de RFA
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuente
	Reacciones anafilácticas	Desconocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefálea (incluso migraña)	Muy frecuente
	Mareos	Frecuente
	Síndrome de meningitis aséptica, temblor (incluso hiperactividad psicomotora)	Poco frecuente
	Sensación de ardor	Desconocida
Trastornos cardiacos	Taquicardia	Poco frecuente

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



Trastornos vasculares	Hipertensión	Frecuente
	Enrojecimiento	Poco frecuente
	Eventos embólicos y trombóticos	Desconocida
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Muy frecuente
	Diarrea, náuseas, vómitos	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Muy frecuente
	Prurito, urticaria	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dolor musculoesquelético (inclusive artritis, espasmos musculares y debilidad muscular)	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en sitio de infusión, enfermedad similar a la influenza (incluso nasofaringitis)	Muy frecuente
	Pirexia, fatiga (inclusive malestar), dolor de pecho, dolor, escalofríos (inclusive hipotermia)	Frecuente
	Úlcera del sitio de infusión	Desconocida
Exploraciones complementarias	Incremento de la creatina en la sangre	Poco frecuente

Efectos de la clase

Ninguno conocido excepto reacciones en el lugar de la infusión de IgSC.

Población pediátrica

En los estudios clínicos con Hizentra se mostró un perfil de seguridad general similar en pacientes pediátricos y adultos.

Población geriátrica

La escasa información disponible de los estudios clínicos no mostró ninguna diferencia en el perfil de seguridad de los pacientes ≥ 65 años de edad respecto al de los pacientes más jóvenes. La experiencia posterior a la comercialización



de Hizentra en pacientes ≥ 65 años de edad muestra un perfil de seguridad general similar entre este grupo de edad y los pacientes más jóvenes.

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Es importante reportar las 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 del cuidado de la salud a reportar las sospechas de reacciones adversas.

Para consultar la información relativa a la seguridad con respecto a agentes transmisibles, ver el apartado “Advertencias y precauciones de uso

Interacciones:

Vacunas con virus atenuados vivos

La administración de inmunoglobulina puede reducir la eficacia de las vacunas con virus vivos atenuados, como la vacuna contra el sarampión, la rubeola, la parotiditis y la varicela, durante un periodo mínimo de seis semanas y hasta tres meses.

Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de tres meses antes de la administración de vacunas con virus vivos atenuados.

En el caso del sarampión, esta reducción de la eficacia puede persistir hasta un año. Por lo tanto, en los pacientes que reciban la vacuna contra el sarampión debe comprobarse la concentración de anticuerpos.

Análisis serológico

Después de la inyección de IgG, el incremento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos pasivamente en la sangre del paciente puede dar lugar a una interpretación incorrecta de los resultados del análisis serológico.

La transmisión pasiva de anticuerpos contra los antígenos eritrocitarios, por ejemplo, A, B y D, puede interferir con algunas pruebas serológicas de detección de aloanticuerpos eritrocitarios (por ejemplo, la prueba de Coombs), recuentos de reticulocitos y análisis de haptoglobina.

Vía de administración:

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



SC - Subcutanea

Dosificación y Grupo etario:

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

Posología para adultos y niños

Puede ser necesario personalizar la dosis para cada paciente, dependiendo de la farmacocinética, de la respuesta clínica y de la concentración mínima de IgG en suero. El siguiente régimen de dosificación se proporciona como guía:

Terapia de reemplazo

El régimen de dosificación por vía subcutánea debe alcanzar un nivel sostenido de IgG. Puede ser necesaria una dosis de carga de al menos 0,2 a 0,5 g/kg (1,0 a 2,5 ml/kg) de peso corporal. Puede ser necesario dividir la administración de esta dosis en varios días. Una vez logrados niveles estables de IgG, las dosis de mantenimiento deben dividirse en dosis más pequeñas y administrarse a intervalos repetidos para alcanzar una dosis mensual acumulada del orden de 0,4 a 0,8 g/kg (2,0 a 4,0 ml/kg) de peso corporal.

Para pacientes que están cambiando el tratamiento intravenoso, la dosis mensual se divide en dosis más pequeñas y se administra a intervalos repetidos.

Se debe medir y evaluar la concentración mínima conjuntamente con la respuesta clínica del paciente. Dependiendo de la respuesta clínica (p. ej. el índice de infección), se puede considerar ajustar la dosis y/o el intervalo entre las dosis, para elevar los niveles mínimos a niveles deseados.

Terapia inmunomoduladora en pacientes con CIDP

La terapia con Hizentra se inició una semana después de la última infusión IVIg. La dosis subcutánea recomendada es de 0,2 a 0,4 g/kg acorde al peso corporal por semana. La dosis semanal puede dividirse en dosis menores y ser administrada en la cantidad de veces deseada por semana. Para la dosificación cada dos semanas, duplique las dosis semanales de Hizentra.

Para alcanzar la respuesta clínica deseada se podrá necesitar adaptar la dosis. La respuesta clínica individual del paciente debe ser la consideración principal en el ajuste de la dosis.

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



Posología para niños y adolescentes

La posología se determina por peso corporal como en el caso de los adultos. Hizentra se evaluó en 21 niños de 2 a 11 años y 12 adolescentes de 12 a 16 años en dos estudios clínicos.

Hizentra no se evaluó en estudios clínicos en pacientes pediátricos, menores de 18 años, con CIDP.

Población geriátrica

Dado que la dosis se administra por peso corporal y se ajusta a la respuesta clínica de las condiciones arriba mencionadas, no se considera que la dosis en la población geriátrica sea diferente de aquella en los sujetos de 18 a 65 años de edad

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 18.2.0.0.N10

Una vez revisada la versión 4.3 del PGR allegado para Hizentra®, este se considera adecuado. Sin embargo, por tratarse de una renovación, se solicita allegar junto con la solicitud del registro sanitario 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.

3.6.6 ROTARIX SUSPENSIÓN ORAL

Expediente : 19991862
Radicado : 20181117429 / 20181233830
Fecha : 14/11/2018
Interesado : GlaxoSmithKline S.A.
Fabricante : GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

Composición: Cada dosis de suspensión oral contiene 10CCID50 de rotavirus humano atenuado (cepa rix4414) cantidad 10 x1.000.000 ccid50

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



Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones:

Rotarix está indicada para la inmunización activa de niños entre las 6 semanas y las 24 semanas de edad para la prevención de la gastroenteritis causada por Rotavirus. Se ha demostrado protección cruzada con el serotipo G1 y los serotipos no G1 (tales como G2, G3, G4 y G9).

Contraindicaciones:

Rotarix no debe administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida después de la administración previa de la vacuna Rotarix o a cualquier componente de la vacuna.

Sujetos con antecedentes de invaginación intestinal.

Pacientes con malformaciones congénitas no corregidas del tracto gastrointestinal (como divertículo de Meckel) que pudieran predisponer a invaginación intestinal.
Sujetos con síndrome de Inmunodeficiencia Combinada Severa (SCID).

Precauciones y advertencias:

Es una buena práctica clínica que la vacunación vaya precedida por una revisión de la historia clínica (especialmente en lo que respecta a la vacunación previa y a la posible ocurrencia de eventos adversos) así como de un examen clínico.

Al igual que con otras vacunas, la administración de Rotarix debe posponerse en los sujetos que padezcan una enfermedad febril aguda grave. Sin embargo, la presencia de una infección leve, como catarro, no deberá ocasionar el aplazamiento de la vacunación.

La administración de Rotarix debe posponerse en los sujetos que padezcan diarrea o vómito.

No se cuenta con datos sobre la seguridad y eficacia de Rotarix en lactantes con enfermedades gastrointestinales. La administración de Rotarix puede considerarse con precaución en estos lactantes cuando, en opinión del médico, la no administración de la vacuna represente un riesgo mayor.

El riesgo de invaginación intestinal se ha evaluado en un ensayo a gran escala sobre seguridad (incluyendo a 63,225 lactantes) realizado en Latinoamérica y Finlandia. No

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



se observó ningún aumento del riesgo de invaginación intestinal en este ensayo clínico después de la administración de Rotarix al compararse con placebo.

Sin embargo, los estudios de seguridad de post-comercialización indican un incremento transitorio de la incidencia de invaginación intestinal después de la vacunación, principalmente en el transcurso de los 7 días posteriores a la primera dosis y, en menor medida, luego de la segunda dosis. La incidencia global de invaginación intestinal sigue siendo rara. No se ha establecido si Rotarix afecta la incidencia global de invaginación intestinal.

Como medida de precaución, los profesionales de la salud deberán realizar el seguimiento de cualquier síntoma indicativo de invaginación intestinal (dolor abdominal severo, vómito persistente, heces con sangre, distensión abdominal y /o fiebre alta). Los padres/tutores, deberán ser aconsejados de que informen prontamente sobre la aparición de tales síntomas.

Para los sujetos con predisposición a la invaginación intestinal, consulte la sección “Contraindicaciones”.

La administración de Rotarix a lactantes inmunosuprimidos, incluidos los lactantes que estén recibiendo una terapia inmunosupresora, deberá basarse en una consideración cuidadosa de los beneficios y riesgos potenciales.

La excreción del virus de la vacuna en las heces se sabe que ocurre después de la vacunación y dura 10 días en promedio con una excreción máxima alrededor del 7º día. En ensayos clínicos se han observado casos de transmisión del virus de la vacuna excretada a contactos seronegativos de los vacunados sin ocasionarles ningún síntoma clínico. Rotarix deberá administrarse con precaución a individuos con contactos cercanos inmunocomprometidos, tales como individuos con neoplasias, o que estén de otro modo inmunosuprimidos o recibiendo una terapia inmunosupresora. Deberá aconsejarse a contactos de vacunados de forma reciente que mantengan una higiene cuidadosa (incluyendo lavarse las manos) al cambiar los pañales del niño.

Al igual que con cualquier vacuna, pudiera no inducirse en todos los vacunados una respuesta inmunológica protectora.

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



Actualmente se desconoce el grado de protección que Rotarix podría proporcionar frente a las cepas de rotavirus que no hayan estado circulando durante la realización de los ensayos clínicos.

Rotarix no protege contra las gastroenteritis causadas por otros patógenos diferentes al rotavirus.

Rotarix no debe inyectarse bajo ninguna circunstancia.

Reacciones adversas:

Datos de ensayos clínicos

Para la clasificación de frecuencia se ha usado la siguiente convención:

Muy comunes	$\geq 1/10$
Comunes	$\geq 1/100$ y $< 1/10$
Poco comunes	$\geq 1/1000$ y $< 1/100$
Raras	$\geq 1/10.000$ y $< 1/1000$
Muy raras	$< 1/10.000$

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en datos provenientes de ensayos clínicos realizados con la formulación liofilizada o líquida de Rotarix.

En un total de cuatro ensayos clínicos, fueron administradas aproximadamente 3.800 dosis de la formulación líquida de Rotarix a alrededor de 1.900 lactantes. Esos ensayos han mostrado que el perfil de seguridad de la formulación líquida es comparable al de la formulación liofilizada.

En un total de veintitrés ensayos clínicos, fueron administradas aproximadamente 106.000 dosis de la formulación de Rotarix (incluyendo la formulación liofilizada como la líquida) a unos 51.000 lactantes.

En tres ensayos clínicos controlados con placebo, en los que se administró la vacuna Rotarix sola (se alternó con la administración de las vacunas pediátricas de rutina), la incidencia y la severidad de las reacciones adversas (recopiladas a los 8 días posteriores a la vacunación) previstas como: diarrea, vómito, pérdida del apetito, fiebre, irritabilidad y tos/rinorrea, no fueron significativamente diferentes entre el

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



grupo que recibió Rotarix y el grupo que recibió placebo. Con la segunda dosis no se vio ningún aumento de la incidencia o severidad de estas reacciones.

En un análisis combinado de diecisiete ensayos clínicos controlados con placebo incluidos ensayos en los que se co-administró Rotarix con las vacunas pediátricas de rutina (vea la sección Interacciones), se consideraron como posiblemente relacionadas con la vacunación las siguientes reacciones adversas (recopiladas a los 31 días posteriores a la vacunación).

Trastornos gastrointestinales

Común: diarrea

Poco común: flatulencia, dolor abdominal

Trastornos cutáneos y subcutáneos

Poco común: dermatitis

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Común: irritabilidad.

Se ha evaluado el riesgo de invaginación intestinal en un gran estudio de seguridad realizado en Latinoamérica y Finlandia, en el cual participaron 63,225 pacientes, en este estudio no se encontró evidencia de riesgo aumentado de invaginación en el grupo que recibió Rotarix en comparación con el grupo que recibió placebo, como se puede observar en la siguiente tabla.

	Rotarix	Placebo	Riesgo relativo (IC 95%)
Invaginación dentro de los 31 días posteriores a la administración de:	N=31,673	N=31,552	
Primera dosis	1	2	0,50 (0,07;3,80)
Segunda dosis	5	5	0,99 (0,31;3,21)
Invaginación hasta un año de edad:	N=10,159	N=10,010	

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



Primera dosis hasta un año de edad	4	14	0,28 (0,10;0,81)
------------------------------------	---	----	------------------

IC: Intervalo de confianza

Seguridad en lactantes prematuros

En un estudio clínico, se administró la formulación liofilizada de Rotarix o placebo a 1.009 lactantes prematuros (198 entre 27 y 30 semanas de edad gestacional y 801 entre 31 y 36 semanas de edad gestacional). La primera dosis se administró a partir de 6 semanas después del nacimiento. Se observaron reacciones adversas graves en un 5,1% de los vacunados con Rotarix en comparación con un 6,8% de los que recibieron placebo. Los índices de aparición de otras reacciones adversas fueron similares en los niños que recibieron Rotarix y en los que recibieron placebo. No se reportaron casos de invaginación intestinal.

Datos de post-comercialización

Trastornos gastrointestinales

Raro: hematoquecia, gastroenteritis con eliminación del virus de la vacuna en lactantes con síndrome de Inmunodeficiencia Combinada Severa (SCID).

Muy raro: invaginación intestinal

Interacciones:

Rotarix puede administrarse concomitantemente con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o combinadas [incluyendo vacunas hexavalentes (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: vacuna contra la difteria-tétanos-tosferina de células completas (DTPw), vacuna contra la difteria-tétanos-tosferina acelular (DTPa), vacuna contra Haemophilus influenzae tipo b (Hib), vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV), vacuna contra la hepatitis B (HBV), vacuna anti-neumocócica conjugada y vacuna anti-meningocócica conjugada del serogrupo C. Los estudios clínicos demostraron que las respuestas inmunológicas a las vacunas administradas y los perfiles de seguridad de las mismas no se vieron alterados.

La administración concomitante de Rotarix y la vacuna oral contra la poliomielitis (OPV) no afecta la respuesta inmunológica a los antígenos de la vacuna contra la poliomielitis. Aunque la administración concomitante de la vacuna antipoliomielítica oral (OPV) puede reducir ligeramente la respuesta inmunitaria a la vacuna

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



antirrotavirus, se demostró que se mantiene la protección clínica frente a la gastroenteritis severa por rotavirus.

Vía de administración:
Oral

Dosificación y Grupo etario:

El esquema de vacunación consiste en dos dosis. La primera dosis puede administrarse desde las 6 semanas de edad. Deberá haber un intervalo entre las dosis de al menos cuatro semanas. El esquema de vacunación deberá completarse a la edad de 24 semanas.

Rotarix podrá administrarse a lactantes prematuros con la misma posología. En estudios clínicos, se observó de forma ocasional, que el paciente escupía o regurgitaba la vacuna y, en estas circunstancias, no se administró una dosis de reemplazo. Sin embargo, en el caso poco probable de que el lactante escupa o regurgite la mayor parte de la dosis de la vacuna, podrá administrarse una dosis única de reemplazo en la misma visita de vacunación. Se recomienda de forma enérgica, que los lactantes que reciban una primera dosis de Rotarix terminen el esquema de 2 dosis con Rotarix.

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. 2018010788 emitido mediante Acta No. 10 de 2018, numeral 3.2.3.2 con el fin de 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.

- Evaluación farmacológica
- Inserto (Para la presentación en jeringa (aplicador oral)) versión GDS015/IPI11
- Inserto (Para la presentación en tubo) versión GDS015/IPI12
- IPP (Para la presentación en jeringa (aplicador oral)) versión GDS015/IPI11
- IPP (Para la presentación en tubo) versión GDS015/IPI12

Acta No. 01 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 presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 10 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.2., 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 dosis de suspensión oral contiene 10CCID50 de rotavirus humano atenuado (cepa rix4414) cantidad 10 x1.000.000 ccid50

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones:

Rotarix está indicada para la inmunización activa de niños entre las 6 semanas y las 24 semanas de edad para la prevención de la gastroenteritis causada por Rotavirus. Se ha demostrado protección cruzada con el serotipo G1 y los serotipos no G1 (tales como G2, G3, G4 y G9).

Contraindicaciones:

Rotarix no debe administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida después de la administración previa de la vacuna Rotarix o a cualquier componente de la vacuna.

Sujetos con antecedentes de invaginación intestinal.

Pacientes con malformaciones congénitas no corregidas del tracto gastrointestinal (como divertículo de Meckel) que pudieran predisponer a invaginación intestinal.

Sujetos con síndrome de Inmunodeficiencia Combinada Severa (SCID).

Precauciones y advertencias:

Es una buena práctica clínica que la vacunación vaya precedida por una revisión de la historia clínica (especialmente en lo que respecta a la vacunación previa y a la posible ocurrencia de eventos adversos) así como de un examen clínico.

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



Al igual que con otras vacunas, la administración de Rotarix debe posponerse en los sujetos que padezcan una enfermedad febril aguda grave. Sin embargo, la presencia de una infección leve, como catarro, no deberá ocasionar el aplazamiento de la vacunación.

La administración de Rotarix debe posponerse en los sujetos que padezcan diarrea o vómito.

No se cuenta con datos sobre la seguridad y eficacia de Rotarix en lactantes con enfermedades gastrointestinales. La administración de Rotarix puede considerarse con precaución en estos lactantes cuando, en opinión del médico, la no administración de la vacuna represente un riesgo mayor.

El riesgo de invaginación intestinal se ha evaluado en un ensayo a gran escala sobre seguridad (incluyendo a 63,225 lactantes) realizado en Latinoamérica y Finlandia. No se observó ningún aumento del riesgo de invaginación intestinal en este ensayo clínico después de la administración de Rotarix al compararse con placebo.

Sin embargo, los estudios de seguridad de post-comercialización indican un incremento transitorio de la incidencia de invaginación intestinal después de la vacunación, principalmente en el transcurso de los 7 días posteriores a la primera dosis y, en menor medida, luego de la segunda dosis. La incidencia global de invaginación intestinal sigue siendo rara. No se ha establecido si Rotarix afecta la incidencia global de invaginación intestinal.

Como medida de precaución, los profesionales de la salud deberán realizar el seguimiento de cualquier síntoma indicativo de invaginación intestinal (dolor abdominal severo, vómito persistente, heces con sangre, distensión abdominal y /o fiebre alta). Los padres/tutores, deberán ser aconsejados de que informen prontamente sobre la aparición de tales síntomas.

Para los sujetos con predisposición a la invaginación intestinal, consulte la sección “Contraindicaciones”.

La administración de Rotarix a lactantes inmunosuprimidos, incluidos los lactantes que estén recibiendo una terapia inmunosupresora, deberá basarse en una consideración cuidadosa de los beneficios y riesgos potenciales.

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



La excreción del virus de la vacuna en las heces se sabe que ocurre después de la vacunación y dura 10 días en promedio con una excreción máxima alrededor del 7º día. En ensayos clínicos se han observado casos de transmisión del virus de la vacuna excretada a contactos seronegativos de los vacunados sin ocasionarles ningún síntoma clínico. Rotarix deberá administrarse con precaución a individuos con contactos cercanos inmunocomprometidos, tales como individuos con neoplasias, o que estén de otro modo inmunosuprimidos o recibiendo una terapia inmunosupresora. Deberá aconsejarse a contactos de vacunados de forma reciente que mantengan una higiene cuidadosa (incluyendo lavarse las manos) al cambiar los pañales del niño.

Al igual que con cualquier vacuna, pudiera no inducirse en todos los vacunados una respuesta inmunológica protectora.

Actualmente se desconoce el grado de protección que Rotarix podría proporcionar frente a las cepas de rotavirus que no hayan estado circulando durante la realización de los ensayos clínicos.

Rotarix no protege contra las gastroenteritis causadas por otros patógenos diferentes al rotavirus.

Rotarix no debe inyectarse bajo ninguna circunstancia.

Reacciones adversas:

Datos de ensayos clínicos

Para la clasificación de frecuencia se ha usado la siguiente convención:

Muy comunes	$\geq 1/10$
Comunes	$\geq 1/100$ y $< 1/10$
Poco comunes	$\geq 1/1000$ y $< 1/100$
Raras	$\geq 1/10.000$ y $< 1/1000$
Muy raras	$< 1/10.000$

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en datos provenientes de ensayos clínicos realizados con la formulación liofilizada o líquida de Rotarix.

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



En un total de cuatro ensayos clínicos, fueron administradas aproximadamente 3.800 dosis de la formulación líquida de Rotarix a alrededor de 1.900 lactantes. Esos ensayos han mostrado que el perfil de seguridad de la formulación líquida es comparable al de la formulación liofilizada.

En un total de veintitrés ensayos clínicos, fueron administradas aproximadamente 106.000 dosis de la formulación de Rotarix (incluyendo la formulación liofilizada como la líquida) a unos 51.000 lactantes.

En tres ensayos clínicos controlados con placebo, en los que se administró la vacuna Rotarix sola (se alternó con la administración de las vacunas pediátricas de rutina), la incidencia y la severidad de las reacciones adversas (recopiladas a los 8 días posteriores a la vacunación) previstas como: diarrea, vómito, pérdida del apetito, fiebre, irritabilidad y tos/rinorrea, no fueron significativamente diferentes entre el grupo que recibió Rotarix y el grupo que recibió placebo. Con la segunda dosis no se vio ningún aumento de la incidencia o severidad de estas reacciones.

En un análisis combinado de diecisiete ensayos clínicos controlados con placebo incluidos ensayos en los que se co-administró Rotarix con las vacunas pediátricas de rutina (vea la sección Interacciones), se consideraron como posiblemente relacionadas con la vacunación las siguientes reacciones adversas (recopiladas a los 31 días posteriores a la vacunación).

Trastornos gastrointestinales

Común: diarrea

Poco común: flatulencia, dolor abdominal

Trastornos cutáneos y subcutáneos

Poco común: dermatitis

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Común: irritabilidad.

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



Se ha evaluado el riesgo de invaginación intestinal en un gran estudio de seguridad realizado en Latinoamérica y Finlandia, en el cual participaron 63,225 pacientes, en este estudio no se encontró evidencia de riesgo aumentado de invaginación en el grupo que recibió Rotarix en comparación con el grupo que recibió placebo, como se puede observar en la siguiente tabla.

	Rotarix	Placebo	Riesgo relativo (IC 95%)
Invaginación dentro de los 31 días posteriores a la administración de:	N=31,673	N=31,552	
Primera dosis	1	2	0,50 (0,07;3,80)
Segunda dosis	5	5	0,99 (0,31;3,21)
Invaginación hasta un año de edad:	N=10,159	N=10,010	
Primera dosis hasta un año de edad	4	14	0,28 (0,10;0,81)

IC: Intervalo de confianza

Seguridad en lactantes prematuros

En un estudio clínico, se administró la formulación liofilizada de Rotarix o placebo a 1.009 lactantes prematuros (198 entre 27 y 30 semanas de edad gestacional y 801 entre 31 y 36 semanas de edad gestacional). La primera dosis se administró a partir de 6 semanas después del nacimiento. Se observaron reacciones adversas graves en un 5,1% de los vacunados con Rotarix en comparación con un 6,8% de los que recibieron placebo. Los índices de aparición de otras reacciones adversas fueron similares en los niños que recibieron Rotarix y en los que recibieron placebo. No se reportaron casos de invaginación intestinal.

Datos de post-comercialización

Trastornos gastrointestinales

Raro: hematoquecia, gastroenteritis con eliminación del virus de la vacuna en lactantes con síndrome de Inmunodeficiencia Combinada Severa (SCID).

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



Muy raro: invaginación intestinal

Interacciones:

Rotarix puede administrarse concomitantemente con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o combinadas [incluyendo vacunas hexavalentes (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: vacuna contra la difteria-tétanos-tosferina de células completas (DTPw), vacuna contra la difteria-tétanos-tosferina acelular (DTPa), vacuna contra Haemophilus influenzae tipo b (Hib), vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV), vacuna contra la hepatitis B (HBV), vacuna anti-neumocócica conjugada y vacuna anti-meningocócica conjugada del serogrupo C. Los estudios clínicos demostraron que las respuestas inmunológicas a las vacunas administradas y los perfiles de seguridad de las mismas no se vieron alterados.

La administración concomitante de Rotarix y la vacuna oral contra la poliomielitis (OPV) no afecta la respuesta inmunológica a los antígenos de la vacuna contra la poliomielitis. Aunque la administración concomitante de la vacuna antipoliomielítica oral (OPV) puede reducir ligeramente la respuesta inmunitaria a la vacuna antirrotavirus, se demostró que se mantiene la protección clínica frente a la gastroenteritis severa por rotavirus.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

El esquema de vacunación consiste en dos dosis. La primera dosis puede administrarse desde las 6 semanas de edad. Deberá haber un intervalo entre las dosis de al menos cuatro semanas. El esquema de vacunación deberá completarse a la edad de 24 semanas.

Rotarix podrá administrarse a lactantes prematuros con la misma posología. En estudios clínicos, se observó de forma ocasional, que el paciente escupía o regurgitaba la vacuna y, en estas circunstancias, no se administró una dosis de reemplazo. Sin embargo, en el caso poco probable de que el lactante escupa o regurgite la mayor parte de la dosis de la vacuna, podrá administrarse una dosis única de reemplazo en la misma visita de vacunación. Se recomienda de forma enérgica, que los lactantes que reciban una primera dosis de Rotarix terminen el esquema de 2 dosis con Rotarix.

Acta No. 01 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

Norma farmacológica: 18.1.1.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto (Para la presentación en jeringa (aplicador oral)) versión GDS015/IP111, Inserto (Para la presentación en tubo) versión GDS015/IP112, IPP (Para la presentación en jeringa (aplicador oral)) versión GDS015/IP111 e IPP (Para la presentación en tubo) versión GDS015/IP112.

En cuanto al plan de gestión de riesgos, PGR. De acuerdo con información allegada se considera que, los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto (Para la presentación en jeringa (aplicador oral)) versión GDS015/IP111, Inserto (Para la presentación en tubo) versión GDS015/IP112, IPP (Para la presentación en jeringa (aplicador oral)) versión GDS015/IP111 e IPP (Para la presentación en tubo) versión GDS015/IP112.

3.6.7 VARILRIX VACUNA

Expediente : 19989870
Radicado : 20181086051 / 20181104950 / 20181235330
Fecha : 16/11/2018
Interesado : GlaxoSmithKline S.A.
Fabricante : GlaxoSmithKline Biologicals S.A

Composición: Cada dosis contiene no menos de 2000 unidades formadoras de placas (UFP) del virus atenuado de varicela zoster.

Forma farmacéutica: Polvo y solvente para solución inyectable

Indicaciones:

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



Inmunización activa contra la varicela en sujetos sanos a partir de 9 meses de edad. También está indicada para la inmunización activa contra la varicela de pacientes de alto riesgo de varicela grave.

Contraindicaciones:

Al igual que con otras vacunas, la administración de Varilrix™ debe posponerse en sujetos con enfermedad febril grave aguda. Sin embargo, en los sujetos sanos la presencia de una infección menor no es una contraindicación para la inmunización.

Varilrix™ está contraindicado en sujetos con inmunodeficiencia humoral o celular severa, como:

- Sujetos con estados de inmunodeficiencia primaria o adquirida que tengan un recuento total de linfocitos menor que 1,200 por mm³;
- Sujetos que presenten alguna otra evidencia de deficiencia de inmunocompetencia celular, (por ejemplo, sujetos con leucemias, linfomas, discrasias sanguíneas, infección por VIH clínicamente manifiesta);
- Sujetos que estén recibiendo terapia inmunosupresora incluyendo corticosteroides a altas dosis.

Varilrix™ está contraindicado en las personas con hipersensibilidad conocida a la neomicina o a cualquier otro componente de la vacuna. Un antecedente de dermatitis de contacto a la neomicina no es una contraindicación.

Varilrix™ está contraindicada en las personas que han mostrado signos de hipersensibilidad después de la administración previa de la vacuna contra la varicela.

Varilrix™ está contraindicado para mujeres embarazadas. El embarazo deberá evitarse durante un mes después de la vacunación

Precauciones y advertencias:

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta sicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Antes de inyectar la vacuna, debe dejarse que el alcohol y otros desinfectantes se evaporen de la piel, puesto que pueden inactivar los virus atenuados de la vacuna.

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



Protección limitada contra la varicela si se administra la vacuna en un lapso de 72 horas tras la exposición a la enfermedad natural.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se desencadene una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados.

Al igual que para otras vacunas contra la varicela, se ha mostrado que ocurren casos de enfermedad de varicela en personas que han recibido previamente Varilrix™. Estos casos intercurrentes son por lo general leves, con una cantidad menor de lesiones y menos fiebre en comparación con los casos en individuos no vacunados.

Se ha mostrado que la transmisión del virus de vacuna Oka ocurre en un índice muy bajo en contactos seronegativos de las personas vacunadas con erupción. No se puede excluir la transmisión de la vacuna Oka de una vacuna que no desarrolla erupción a los contactos seronegativos.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener prontamente disponible tratamiento médico apropiado en caso de que se presente una reacción anafiláctica rara después de la administración de la vacuna. Por esta razón las personas vacunadas deben mantenerse bajo supervisión médica durante 30 minutos después de la vacunación.

Existen datos limitados sobre el uso de Varilrix™ en sujetos inmunodeprimidos, por lo tanto, la vacunación debe considerarse con precaución y solo cuando, según la opinión del médico, los beneficios superen los riesgos.

Los sujetos inmunodeprimidos que no tienen contraindicaciones para esta vacuna pueden no responder tan bien como los sujetos inmunocompetentes, por lo tanto, algunos de estos sujetos pueden contraer varicela a pesar de la correcta administración de la vacuna. Los sujetos inmunodeprimidos deben ser supervisados cuidadosamente para detectar signos de varicela.

Existen muy pocos informes sobre la diseminación de varicela con compromiso de los órganos internos después de la vacunación con la vacuna contra la varicela con la cepa Oka, principalmente, en sujetos inmunodeprimidos.

Varilrix™ no debe administrarse por vía intravascular ni intradérmica.

Reacciones adversas:

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



Datos de estudios clínicos

Sujetos sanos

Más de 7,900 individuos han participado en estudios clínicos que evalúan el perfil de reactividad de la vacuna administrada sola o concomitantemente con otras vacunas.

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en un total de 5369 dosis de Varilrix™ que se administraron en monoterapia a niños, adolescentes y adultos.

Las frecuencias notificadas son las siguientes:

Muy frecuentes (\square 1/10) / Frecuentes (\square 1/100 a < 1/10) / Poco frecuentes (\square 1/1.000 a < 1/100) / Infrecuentes (\square 1/10.000 a < 1/1.000) / Muy infrecuentes (< 1/10.000)

Clase sistémica de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Poco común	infección del tracto respiratorio superior, faringitis
Alteraciones en el sistema sanguíneo y linfático	Poco común	linfadenopatía
Alteraciones psiquiátricas	Poco común	irritabilidad
Alteraciones en el sistema nervioso	Poco común	cefalea, somnolencia
Alteraciones oculares	Raro	conjuntivitis
Alteraciones en el sistema respiratorio, torácico y mediastínico	Poco común	tos, rinitis
Alteraciones gastrointestinales	Poco común	náuseas, vómito
	Raro	dolor abdominal, diarrea
Alteraciones en la piel y el tejido subcutáneo	Común	erupción cutánea
	Poco común	erupción característica de varicela, prurito
	Raro	urticaria
Alteraciones musculoesqueléticas y en el tejido conectivo	Poco común	artralgia, mialgia
Alteraciones general y	Muy	dolor, enrojecimiento

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



en el sitio de administración	común	
	Común	inflamación en el sitio de inyección*, fiebre (temperatura oral/axilar \square 37.5 °C o temperatura rectal \square 38.0 °C)*
	Poco común	fiebre (temperatura oral/axilar > 39.0 °C o temperatura rectal > 39.5 °C), fatiga, malestar

* En los estudios realizados en adolescentes y adultos se reportaron con mucha frecuencia la hinchazón en el sitio de inyección y la fiebre. La hinchazón también se comunicó con mucha frecuencia después de la segunda dosis en niños menores de 13 años de edad.

Después de la segunda dosis se observó, en comparación con la primera dosis, una tendencia con respecto a una mayor incidencia de dolor, enrojecimiento e inflamación.

No se vio ninguna diferencia en el perfil de reactogenicidad entre los sujetos inicialmente seropositivos y los inicialmente seronegativos.

Pacientes de alto riesgo

Solamente se dispone de una cantidad muy limitada de datos proveniente de ensayos clínicos de pacientes en alto riesgo de varicela severa. Sin embargo, las reacciones asociadas con la vacuna (principalmente erupciones pápulo-vesiculares y fiebre) son generalmente leves. Al igual que en los sujetos sanos, el enrojecimiento, la inflamación y el dolor en el sitio de inyección son leves y pasajeros.

Vigilancia de poscomercialización

Durante la vigilancia de poscomercialización, se han reportado las siguientes reacciones adicionales tras la vacunación con la vacuna contra la varicela:

Clase sistémica de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Raro	herpes zoster

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



Alteraciones en el sistema sanguíneo y linfático	Raro	trombocitopenia
Alteraciones en el sistema inmune	Raro	hipersensibilidad, reacciones anafilácticas
Alteraciones en el sistema nervioso	Raro	encefalitis, accidente cerebrovascular, cerebelitis, síntomas similares a cerebelitis (incluida la alteración transitoria de la marcha y ataxia transitoria), convulsiones
Alteraciones vasculares	Raro	vasculitis (incluidos púrpura de Henoch Schonlein y el síndrome de Kawasaki)
Alteraciones de la piel y el tejido subcutáneo	Raro	eritema multiforme

Interacciones:

Si es preciso realizar la prueba de la tuberculina, deberá hacerse antes de la vacunación o simultáneamente a la misma, puesto que se ha descrito que las vacunas de virus vivos pueden causar una depresión transitoria de la sensibilidad cutánea a la prueba de la tuberculina. Dado que esta anergia puede durar hasta seis semanas como máximo, no deberá realizarse la prueba de la tuberculina dentro de este período después de la vacunación, a fin de evitar resultados falsos negativos.

En los sujetos que han recibido una transfusión sanguínea o inmunoglobulinas, la vacunación debe posponerse por lo menos tres meses, debido a la posibilidad de falla de la vacuna por presencia de anticuerpos contra la varicela adquiridos en forma pasiva.

Deberán evitarse los salicilatos durante las 6 semanas siguientes a la vacunación contra la varicela, puesto que se ha notificado la aparición del síndrome de Reye tras el uso de salicilatos durante la infección natural por varicela.

Sujetos sanos

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



Varilrix™ se puede administrar en forma simultánea con otras vacunas. Las diferentes vacunas inyectables siempre deben administrarse en diferentes sitios de inyección.

Las vacunas inactivadas pueden administrarse en cualquier momento en relación con Varilrix™.

En caso de que una vacuna que contenga sarampión no sea administrada al mismo tiempo que Varilrix™, se recomienda dejar transcurrir un intervalo de por lo menos un mes, ya que se sabe que la vacunación contra el sarampión puede ocasionar una supresión temporal de la respuesta inmune celular.

Pacientes de alto riesgo

Varilrix™ no debe administrarse en forma simultánea con otras vacunas de virus vivos atenuados. Las vacunas inactivadas pueden administrarse en cualquier momento en relación con Varilrix™, ya que no se ha establecido ninguna contraindicación específica. Las diferentes vacunas inyectables siempre deben administrarse en diferentes sitios de inyección.

Vía de administración:

Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Sujetos sanos

- Niños de 9 meses hasta e incluyendo 12 años de edad
Niños entre 9 meses y 12 años de edad inclusive deberán recibir 2 dosis de Varilrix™ para asegurar que obtengan una protección óptima contra la varicela (ver “Farmacodinamia”).

Es preferible administrar la segunda dosis al menos 6 semanas después de la primera dosis pero bajo ninguna circunstancia en menos de 4 semanas.

- Adolescentes y adultos desde 13 años de edad y mayores
Desde 13 años de edad y mayores: 2 dosis. Es preferible administrar la segunda dosis al menos 6 semanas después de la primera dosis pero bajo ninguna circunstancia en menos de 4 semanas.

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



Pacientes de alto riesgo

En los pacientes de alto riesgo se debe aplicar el mismo esquema de inmunización descrito para los sujetos sanos. En estos pacientes, puede estar indicada la medición periódica de los anticuerpos contra varicela después de la vacunación para identificar a los que puedan resultar beneficiados con una re-vacunación.

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. 2018010792 emitido mediante Acta No. 10 de 2018, numeral 3.2.3.7, con el fin de 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.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión GDS 12/IP14 (06/11/2017)
- Información para prescribir versión GDS 12/IP14 (06/11/2017)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 10 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.7, 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, con la siguiente información:

Composición: Cada dosis contiene no menos de 2000 unidades formadoras de placas (UFP) del virus atenuado de varicela zoster.

Forma farmacéutica: Polvo y solvente para solución inyectable

Indicaciones:

Inmunización activa contra la varicela en sujetos sanos a partir de 9 meses de edad. También está indicada para la inmunización activa contra la varicela de pacientes de alto riesgo de varicela grave.

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



Contraindicaciones:

Al igual que con otras vacunas, la administración de Varilrix™ debe posponerse en sujetos con enfermedad febril grave aguda. Sin embargo, en los sujetos sanos la presencia de una infección menor no es una contraindicación para la inmunización.

Varilrix™ está contraindicado en sujetos con inmunodeficiencia humoral o celular severa, como:

- Sujetos con estados de inmunodeficiencia primaria o adquirida que tengan un recuento total de linfocitos menor que 1,200 por mm³;
- Sujetos que presenten alguna otra evidencia de deficiencia de inmunocompetencia celular, (por ejemplo, sujetos con leucemias, linfomas, discrasias sanguíneas, infección por VIH clínicamente manifiesta);
- Sujetos que estén recibiendo terapia inmunosupresora incluyendo corticosteroides a altas dosis.

Varilrix™ está contraindicado en las personas con hipersensibilidad conocida a la neomicina o a cualquier otro componente de la vacuna. Un antecedente de dermatitis de contacto a la neomicina no es una contraindicación.

Varilrix™ está contraindicada en las personas que han mostrado signos de hipersensibilidad después de la administración previa de la vacuna contra la varicela.

Varilrix™ está contraindicado para mujeres embarazadas. El embarazo deberá evitarse durante un mes después de la vacunación

Precauciones y advertencias:

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta sicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Antes de inyectar la vacuna, debe dejarse que el alcohol y otros desinfectantes se evaporen de la piel, puesto que pueden inactivar los virus atenuados de la vacuna.

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



Protección limitada contra la varicela si se administra la vacuna en un lapso de 72 horas tras la exposición a la enfermedad natural.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se desencadene una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados.

Al igual que para otras vacunas contra la varicela, se ha mostrado que ocurren casos de enfermedad de varicela en personas que han recibido previamente Varilrix™. Estos casos intercurrentes son por lo general leves, con una cantidad menor de lesiones y menos fiebre en comparación con los casos en individuos no vacunados.

Se ha mostrado que la transmisión del virus de vacuna Oka ocurre en un índice muy bajo en contactos seronegativos de las personas vacunadas con erupción. No se puede excluir la transmisión de la vacuna Oka de una vacuna que no desarrolla erupción a los contactos seronegativos.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener prontamente disponible tratamiento médico apropiado en caso de que se presente una reacción anafiláctica rara después de la administración de la vacuna. Por esta razón las personas vacunadas deben mantenerse bajo supervisión médica durante 30 minutos después de la vacunación.

Existen datos limitados sobre el uso de Varilrix™ en sujetos inmunodeprimidos, por lo tanto, la vacunación debe considerarse con precaución y solo cuando, según la opinión del médico, los beneficios superen los riesgos.

Los sujetos inmunodeprimidos que no tienen contraindicaciones para esta vacuna pueden no responder tan bien como los sujetos inmunocompetentes, por lo tanto, algunos de estos sujetos pueden contraer varicela a pesar de la correcta administración de la vacuna. Los sujetos inmunodeprimidos deben ser supervisados cuidadosamente para detectar signos de varicela.

Existen muy pocos informes sobre la diseminación de varicela con compromiso de los órganos internos después de la vacunación con la vacuna contra la varicela con la cepa Oka, principalmente, en sujetos inmunodeprimidos.

Varilrix™ no debe administrarse por vía intravascular ni intradérmica.

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



**Reacciones adversas:
Datos de estudios clínicos**

Sujetos sanos

Más de 7,900 individuos han participado en estudios clínicos que evalúan el perfil de reactogenicidad de la vacuna administrada sola o concomitantemente con otras vacunas.

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en un total de 5369 dosis de Varilrix™ que se administraron en monoterapia a niños, adolescentes y adultos.

Las frecuencias notificadas son las siguientes:

Muy frecuentes (□ 1/10) / Frecuentes (□ 1/100 a < 1/10) / Poco frecuentes (□ 1/1.000 a < 1/100) / Infrecuentes (□ 1/10.000 a < 1/1.000) / Muy infrecuentes (< 1/10.000)

Clase sistémica de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Poco común	infección del tracto respiratorio superior, faringitis
Alteraciones en el sistema sanguíneo y linfático	Poco común	linfadenopatía
Alteraciones psiquiátricas	Poco común	irritabilidad
Alteraciones en el sistema nervioso	Poco común	cefalea, somnolencia
Alteraciones oculares	Raro	conjuntivitis
Alteraciones en el sistema respiratorio, torácico y mediastínico	Poco común	tos, rinitis
Alteraciones gastrointestinales	Poco común	náuseas, vómito
	Raro	dolor abdominal, diarrea
Alteraciones en la piel y el tejido subcutáneo	Común	erupción cutánea
	Poco común	erupción característica de varicela, prurito
	Raro	urticaria

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



Alteraciones musculoesqueléticas y en el tejido conectivo	Poco común	artralgia, mialgia
Alteraciones general y en el sitio de administración	Muy común	dolor, enrojecimiento
	Común	inflamación en el sitio de inyección*, fiebre (temperatura oral/axilar \square 37.5 °C o temperatura rectal \square 38.0 °C)*
	Poco común	fiebre (temperatura oral/axilar > 39.0 °C o temperatura rectal > 39.5 °C), fatiga, malestar

* En los estudios realizados en adolescentes y adultos se reportaron con mucha frecuencia la hinchazón en el sitio de inyección y la fiebre. La hinchazón también se comunicó con mucha frecuencia después de la segunda dosis en niños menores de 13 años de edad.

Después de la segunda dosis se observó, en comparación con la primera dosis, una tendencia con respecto a una mayor incidencia de dolor, enrojecimiento e inflamación.

No se vio ninguna diferencia en el perfil de reactividad entre los sujetos inicialmente seropositivos y los inicialmente seronegativos.

Pacientes de alto riesgo

Solamente se dispone de una cantidad muy limitada de datos proveniente de ensayos clínicos de pacientes en alto riesgo de varicela severa. Sin embargo, las reacciones asociadas con la vacuna (principalmente erupciones pápulo-vesiculares y fiebre) son generalmente leves. Al igual que en los sujetos sanos, el enrojecimiento, la inflamación y el dolor en el sitio de inyección son leves y pasajeros.

Vigilancia de poscomercialización

Durante la vigilancia de poscomercialización, se han reportado las siguientes reacciones adicionales tras la vacunación con la vacuna contra la varicela:

Clase	Frecuencia	Reacciones adversas
-------	------------	---------------------

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



sistémica de órganos	a	
Infecciones e infestaciones	Raro	herpes zoster
Alteraciones en el sistema sanguíneo y linfático	Raro	trombocitopenia
Alteraciones en el sistema inmune	Raro	hipersensibilidad, reacciones anafilácticas
Alteraciones en el sistema nervioso	Raro	encefalitis, accidente cerebrovascular, cerebelitis, síntomas similares a cerebelitis (incluida la alteración transitoria de la marcha y ataxia transitoria), convulsiones
Alteraciones vasculares	Raro	vasculitis (incluidos púrpura de Henoch Schonlein y el síndrome de Kawasaki)
Alteraciones de la piel y el tejido subcutáneo	Raro	eritema multiforme

Interacciones:

Si es preciso realizar la prueba de la tuberculina, deberá hacerse antes de la vacunación o simultáneamente a la misma, puesto que se ha descrito que las vacunas de virus vivos pueden causar una depresión transitoria de la sensibilidad cutánea a la prueba de la tuberculina. Dado que esta anergia puede durar hasta seis semanas como máximo, no deberá realizarse la prueba de la tuberculina dentro de este período después de la vacunación, a fin de evitar resultados falsos negativos.

En los sujetos que han recibido una transfusión sanguínea o inmunoglobulinas, la vacunación debe posponerse por lo menos tres meses, debido a la posibilidad de falla de la vacuna por presencia de anticuerpos contra la varicela adquiridos en forma pasiva.

Deberán evitarse los salicilatos durante las 6 semanas siguientes a la vacunación contra la varicela, puesto que se ha notificado la aparición del

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



síndrome de Reye tras el uso de salicilatos durante la infección natural por varicela.

Sujetos sanos

Varilrix™ se puede administrar en forma simultánea con otras vacunas. Las diferentes vacunas inyectables siempre deben administrarse en diferentes sitios de inyección.

Las vacunas inactivadas pueden administrarse en cualquier momento en relación con Varilrix™.

En caso de que una vacuna que contenga sarampión no sea administrada al mismo tiempo que Varilrix™, se recomienda dejar transcurrir un intervalo de por lo menos un mes, ya que se sabe que la vacunación contra el sarampión puede ocasionar una supresión temporal de la respuesta inmune celular.

Pacientes de alto riesgo

Varilrix™ no debe administrarse en forma simultánea con otras vacunas de virus vivos atenuados. Las vacunas inactivadas pueden administrarse en cualquier momento en relación con Varilrix™, ya que no se ha establecido ninguna contraindicación específica. Las diferentes vacunas inyectables siempre deben administrarse en diferentes sitios de inyección.

**Vía de administración:
Subcutánea**

**Dosificación y Grupo etario:
Sujetos sanos**

- **Niños de 9 meses hasta e incluyendo 12 años de edad**
Niños entre 9 meses y 12 años de edad inclusive deberán recibir 2 dosis de Varilrix™ para asegurar que obtengan una protección óptima contra la varicela.

Es preferible administrar la segunda dosis al menos 6 semanas después de la primera dosis pero bajo ninguna circunstancia en menos de 4 semanas.

- **Adolescentes y adultos desde 13 años de edad y mayores**

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



Desde 13 años de edad y mayores: 2 dosis. Es preferible administrar la segunda dosis al menos 6 semanas después de la primera dosis pero bajo ninguna circunstancia en menos de 4 semanas.

Pacientes de alto riesgo

En los pacientes de alto riesgo se debe aplicar el mismo esquema de inmunización descrito para los sujetos sanos. En estos pacientes, puede estar indicada la medición periódica de los anticuerpos contra varicela después de la vacunación para identificar a los que puedan resultar beneficiados con una re-vacunación.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 18.1.1.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión GDS 12/IP14 (06/11/2017) y la Información para prescribir versión GDS 12/IP14 (06/11/2017) para el producto de la referencia.

Finalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar junto con la solicitud de registros sanitarios los requerimientos del laboratorio de fisicoquímicos, anexando la descripción paso a paso de los ensayos fisicoquímicos realizados al producto terminado, ya que se encuentra el fundamento de los ensayos de descripción, contenido de agua y pH.

3.6.8 PERJETA® 420 mg

Expediente : 20060320
Radicado : 20181140021 / 20181234971
Fecha : 16/11/2018
Interesado : Productos Roche S.A.
Fabricante : Roche Diagnostics GmbH

Composición: Cada vial contiene 420mg de Pertuzumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

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



Está indicado en combinación con Trastuzumab y Docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo quienes no han recibido terapia previa con antiher2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica.

Contraindicaciones:

Perjeta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a pertuzumab o a cualquiera de sus excipientes. Embarazo (Categoría D).

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones generales

Disfunción ventricular izquierda

Se han notificado casos de reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) con fármacos que inhiben la actividad de HER2, incluido Perjeta. En el ensayo fundamental de fase III Cleopatra en pacientes con cáncer de mama metastásico, el uso de Perjeta junto a Herceptin y docetaxel no se asoció con un aumento de la incidencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI Insuficiencia cardíaca congestiva) ni una disminución de la FEVI en comparación con placebo en combinación con Herceptin y docetaxel (v. 2.6 Reacciones adversas de la CDS 5.0). No obstante, los pacientes que han recibido anteriormente antraciclinas o radioterapia en la zona torácica pueden correr un mayor riesgo de disminución de la FEVI.

No se ha estudiado el uso de Perjeta en pacientes con: FEVI anterior al tratamiento <50%; antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC); disminución de la FEVI a <50% durante el tratamiento adyuvante anterior con Herceptin; enfermedades que puedan afectar a la función ventricular izquierda, como la hipertensión arterial no controlada, el infarto de miocardio reciente, arritmias cardíacas graves que requieran tratamiento o exposición acumulada a las antraciclinas hasta >360 mg/m² de doxorubicina o su equivalente.

Se debe evaluar la FEVI antes de iniciar el tratamiento con Perjeta y a intervalos regulares durante el tratamiento (por ejemplo, trimestralmente en el tratamiento del cáncer metastásico) a fin de comprobar si la FEVI se encuentra dentro de los límites normales del centro. Si la FEVI es <40% o del 40%-45% y se asocia con una disminución ≥ 10 % respecto al valor anterior al tratamiento, se interrumpirá la administración de Perjeta y Herceptin y se volverá a evaluar la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si en ese plazo no ha mejorado la FEVI, o ha disminuido

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



aún más, se debe plantear seriamente la suspensión definitiva del tratamiento con Perjeta y Herceptin, a no ser que los beneficios para el paciente superen a los riesgos.

Reacciones relacionadas con la infusión

Perjeta se ha asociado con reacciones a la infusión. Tras la administración de Perjeta se recomienda observar estrechamente al paciente durante 60 minutos después de la primera infusión y durante 30 minutos después de las infusiones posteriores. Si se produjera una reacción importante asociada con la infusión, se reducirá la velocidad de ésta o se interrumpirá y se administrará el tratamiento médico apropiado. Se debe evaluar y vigilar estrechamente a los pacientes hasta que desaparezcan completamente los signos y síntomas. Se planteará la suspensión definitiva en los pacientes que sufran reacciones graves relacionadas con la infusión. La evaluación clínica debe basarse en la gravedad de la reacción precedente y en la respuesta al tratamiento que se administró para tratarla.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

Se debe observar estrechamente a los pacientes para detectar reacciones de hipersensibilidad. Se han observado casos de hipersensibilidad grave, incluida la anafilaxia, en ensayos clínicos con el tratamiento con Perjeta. Se debe disponer de medicamentos para tratar tales reacciones, así como equipo de emergencia, para utilizarlos de inmediato. Perjeta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al pertuzumab o a cualquiera de los excipientes.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

En un subestudio realizado en 37 pacientes del estudio fundamental CLEOPATRA, no se evidenció ningún indicio de interacciones farmacológicas entre Perjeta y Herceptin ni entre Perjeta y el docetaxel. Por otra parte, según el análisis de farmacocinética poblacional, tampoco se evidenciaron interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes del docetaxel o Herceptin coadministrados y Perjeta. Los datos farmacocinéticos del estudio NEOSPHERE confirmaron la ausencia de interacciones farmacológicas.

En cuatro estudios se han evaluado los efectos de Perjeta en la farmacocinética de citotóxicos administrados concomitantemente, docetaxel, gemcitabina, erlotinib y capecitabina. No se evidenció ninguna interacción farmacocinética entre Perjeta y

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



alguno de los otros fármacos. La farmacocinética de Perjeta en estos estudios fue comparable a la observada en estudios de la monoterapia.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

La seguridad de Perjeta Se ha evaluado en más de 1.600 pacientes, tanto en el ensayo fundamental Cleopatra (n = 808), Neosphere (n = 417) y Tryphaena (n = 225), así como en ensayos de fase I y de fase II realizados en pacientes con diversas neoplasias malignas y que fueron tratados predominantemente con Perjeta en combinación con otros antineoplásicos. La seguridad de Perjeta en los estudios de fase I y II estuvo generalmente en consonancia con la observada en los ensayos Cleopatra, Neosphere y Tryphaena, aunque la incidencia de reacciones adversas y las reacciones adversas más frecuentes variaron dependiendo de si el pertuzumab se administró como monoterapia o en combinación con otros antineoplásicos.

Cáncer de mama metastásico

En el ensayo fundamental en el cáncer de mama metastásico (CMM) Cleopatra, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 50\%$) que se observaron con Perjeta en combinación con Herceptin y docetaxel fueron la diarrea, la alopecia y la neutropenia. Las reacciones adversas de grado 3-4 según los NCI-CTCAE (versión 3) más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron la neutropenia, la neutropenia febril y la leucopenia. Tras suspender el docetaxel, las reacciones adversas en el grupo de tratamiento con Perjeta y Herceptin afectaron a $< 10\%$ de los pacientes, salvo las siguientes: diarrea (28,1%), erupción (18,3%), infección de las vías respiratorias altas (18,3%), cefalea (17,0%), rinofaringitis (17,0%), prurito (13,7%), fatiga (13,4%), astenia (13,4%), náuseas (12,7%) y artralgia (11,4%).

La tabla 1 resume las reacciones adversas del grupo de tratamiento del ensayo clínico fundamental con doble enmascaramiento (doble ciego), CLEOPATRA, en el que se administró Perjeta en combinación con Herceptin y docetaxel a pacientes con CMM, y de los ensayos Neosphere y Tryphaena. Dado que Perjeta se utilizó junto con Herceptin y quimioterapia, es difícil determinar la relación causal de una reacción adversa con un fármaco en particular.

Se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy rara ($< 1/10.000$).

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



Tabla 1. Resumen de las reacciones adversas en pacientes tratados con Perjeta en el marco del cáncer metastásico – estudio Cleopatra y de los estudios Neosphere y Tryphaena.

Reacción adversa (Término preferido del MedDRA)	Perjeta + Herceptin + quimioterapia ^{^ ^}		Categoría de frecuencia
	n = 980 ^{^ ^ ^} (100 %)		
Clase de órganos y sistemas	Frecuencia (%)		
	Todos los grados %	Grados 3-4 %	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Neutropenia	45,2	41,2	Muy frecuente
Anemia	17,1	3,1	Muy frecuente
Leucopenia	14,2	9,7	Muy frecuente
Neutropenia febril*	10,7	10,4	Muy frecuente
Trastornos cardíacos			
Disfunción del ventrículo izquierdo**	4,5	0,8	Frecuente
Insuficiencia cardíaca congestiva**	0,3	0,2	Poco frecuente
Trastornos oculares			
Lagrimación aumentada	9,0	-	Frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	58,9	6,6	Muy frecuente
Náuseas	39,5	0,7	Muy frecuente
Vómitos	23,4	1,3	Muy frecuente
Estomatitis	15,2	0,2	Muy frecuente
Estreñimiento	12,3	-	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga	31,5	1,4	Muy frecuente
Inflamación de las mucosas	21,5	0,9	Muy frecuente
Astenia	18,6	1,7	Muy frecuente
Pirexia	15,6	0,5	Muy frecuente
Edema periférico	12,4	0,2	Muy frecuente
Trastornos del sistema inmunitario			
Hipersensibilidad a fármacos	5,2	0,9	Frecuente
Hipersensibilidad	3,1	0,4	Frecuente
Infecciones e infestaciones			
Infección de las vías respiratorias altas	11,7	0,3	Muy frecuente
Rinofaringitis	10,8	-	Muy frecuente
Paroniquia	3,8	-	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Disminución del apetito	19,6	0,7	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Mialgias	18,6	0,6	Muy frecuente
Artralgias	13,2	0,1	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	19,3	0,7	Muy frecuente

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



<i>Disgeusia</i>	14,1	-	<i>Muy frecuente</i>
<i>Neuropatía periférica</i>	11,6	1,1	<i>Muy frecuente</i>
<i>Mareos</i>	9,9	0,4	<i>Frecuente</i>
<i>Neuropatía sensitiva periférica</i>	8,9	0,3	<i>Frecuente</i>
Trastornos psiquiátricos			
<i>Insomnio</i>	12,2	-	<i>Muy frecuente</i>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
<i>Disnea</i>	9,8	0,7	<i>Frecuente</i>
<i>Derrame pleural</i>	2,2	0,1	<i>Frecuente</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
<i>Alopecia</i>	51,0	-	<i>Muy frecuente</i>
<i>Exantema</i>	27,1	0,6	<i>Muy frecuente</i>
<i>Trastorno ungueal</i>	13,5	0,5	<i>Muy frecuente</i>
<i>Prurito</i>	9,2	-	<i>Frecuente</i>
<i>Sequedad cutánea</i>	7,7	-	<i>Frecuente</i>

^ La tabla 1 muestra los datos agrupados del periodo de tratamiento global en el estudio Cleopatra (fecha límite de obtención de datos: 11 de febrero de 2014; mediana del número de ciclos de Perjeta administrados: 24) y de los estudios NEOSPHERE (mediana del número de ciclos de Perjeta de 4 en todos los grupos de tratamiento) y TRYPHAENA (mediana del número de ciclos de Perjeta de 3 en el grupo de FEC/Ptz+T+D y de 6 en los grupos de Ptz+T+FEC/Ptz+T+D y de Ptz+TCH).

^ ^ En el estudio NEOSPHERE, 108 pacientes recibieron Perjeta + Herceptin sin docetaxel, y 94 pacientes recibieron Perjeta + docetaxel sin Herceptin.

^ ^ ^ En el estudio CLEOPATRA, 45 pacientes asignados al placebo y sin exposición previa a Perjeta pasaron a recibir este medicamento, y forman parte de los 980 pacientes tratados con Perjeta.

* En esta tabla el asterisco indica una reacción adversa que ha sido notificada como asociada a un desenlace mortal.

** La incidencia de disfunción del ventrículo izquierdo y de insuficiencia cardíaca congestiva refleja los términos preferidos del MedDRA notificados en cada estudio.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas

Disfunción del ventrículo izquierdo

En el ensayo fundamental Cleopatra, la incidencia de DVI durante el tratamiento del estudio fue mayor en el grupo del placebo que en el grupo tratado con Perjeta (8,6% y 6,6%, respectivamente). La incidencia de DVI fue también menor en el grupo tratado con Perjeta (1,8% en el grupo del placebo y 1,5% en el grupo tratado con Perjeta).

En el estudio Neosphere, en el que las pacientes recibieron 4 ciclos de Perjeta, la incidencia de DVI (durante todo el periodo de tratamiento) fue mayor en el grupo tratado con Perjeta, Herceptin y docetaxel (7,5%) que en el grupo tratado con

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



Herceptin y docetaxel (1,9%). Hubo un caso de DVI sintomática en el grupo tratado con Perjeta y Herceptin.

En el estudio Tryphaena, la incidencia de DVI (durante todo el periodo de tratamiento) fue del 8,3% en el grupo tratado con Perjeta más Herceptin y FEC y a continuación Perjeta más Herceptin y docetaxel; 9,3% en el grupo tratado con Perjeta más Herceptin y docetaxel después de FEC; y del 6,6% en el grupo tratado con Perjeta en combinación con TCH. La incidencia de DVI sintomática (insuficiencia cardíaca congestiva) fue del 1,3% en el grupo tratado con Perjeta más Herceptin y docetaxel después de FEC (esto excluye a las pacientes que sufrieron una DVI sintomática durante el tratamiento con FEC, antes de recibir Perjeta más Herceptin y docetaxel) y también del 1,3% en el grupo tratado con Perjeta en combinación con TCH. Ninguna paciente del grupo tratado con Perjeta más Herceptin y FEC y a continuación Perjeta más Herceptin y docetaxel presentó una DVI sintomática.

Reacciones relacionadas con la infusión:

En el ensayo fundamental de fase III Cleopatra se definió una reacción relacionada con la infusión como cualquier acontecimiento notificado como hipersensibilidad, reacción anafiláctica, reacción aguda a la infusión o síndrome de liberación de citocinas que tuviera lugar durante la infusión o en el mismo día en que se realizó ésta. En el ensayo fundamental Cleopatra, la dosis inicial de Perjeta se administró el día anterior a la administración de Herceptin y de docetaxel para que fuera posible observar las reacciones asociadas con Perjeta. El primer día, cuando sólo se administró Perjeta, la frecuencia general de reacciones relacionadas con la infusión fue del 9,8% en el grupo de placebo y del 13,2% en el grupo tratado con Perjeta; la mayoría de las reacciones fueron leves o moderadas. Las reacciones relacionadas con la infusión más frecuentes ($\geq 1,0\%$) en el grupo de perjeta fueron fiebre, escalofríos, fatiga, cefalea, astenia, hipersensibilidad y vómitos.

Durante el segundo ciclo, cuando se administraron todos los fármacos el mismo día, las reacciones relacionadas con la infusión registradas con mayor frecuencia ($\geq 1,0\%$) en el grupo de Perjeta fueron fatiga, hipersensibilidad al fármaco, disgeusia, hipersensibilidad, mialgia y vómitos.

En los ensayos Neosphere Y Tryphaena, Perjeta se administró el mismo día que los demás fármacos del estudio. Las reacciones relacionadas con la infusión concordaron con las observadas en el estudio Cleopatra; la mayoría de las reacciones fueron leves o moderadas.

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



Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

En el ensayo fundamental Cleopatra, la frecuencia general de acontecimientos de hipersensibilidad y de anafilaxia fue del 9,3% en los pacientes del grupo de placebo y del 11,3% en los tratados con Perjeta de los cuales el 2,5% y el 2%, respectivamente, fueron reacciones adversas de grado 3-4 según los NCI-CTCAE (versión 3). En conjunto, 2 pacientes del grupo de placebo y 4 del grupo de Perjeta presentaron episodios de anafilaxia.

En general, la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron con tratamiento. Teniendo en cuenta las modificaciones que se efectuaron al tratamiento en estudio, la mayoría de las reacciones se consideraron secundarias a las infusiones de docetaxel.

En los ensayos neosphere y tryphaena, los acontecimientos de hipersensibilidad y anafilaxia concordaron con los observados en el estudio Cleopatra. En el estudio Neosphere, 2 pacientes del grupo tratado con Perjeta y docetaxel presentaron episodios de anafilaxia. En el estudio Tryphaena, la frecuencia general más elevada de hipersensibilidad y anafilaxia correspondió al grupo tratado con Perjeta y TCH (13,2 %); de ellos, el 2,6 % fueron de grado 3-4 según los NCI-CTCAE (versión 3).

Alteraciones analíticas

En el ensayo fundamental Cleopatra, la incidencia de disminución del número de neutrófilos de grado 3-4 según los NCI-CTCAE (versión 3) estaba equilibrada en ambos grupos de tratamiento.

Experiencia tras la comercialización

Los informes de seguridad en el marco de la poscomercialización son congruentes con los datos de seguridad obtenidos en los ensayos clínicos de Perjeta.

Alteraciones analíticas

Las alteraciones analíticas notificadas en el marco de la poscomercialización son congruentes con los datos obtenidos en los ensayos clínicos de Perjeta.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

En un subestudio realizado en 37 pacientes del estudio fundamental Cleopatra, no se evidenció ningún indicio de interacciones farmacológicas entre Perjeta y Herceptin ni

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



entre Perjeta y el docetaxel. Por otra parte, según el análisis de farmacocinética poblacional, tampoco se evidenciaron interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes del docetaxel o Herceptin coadministrados y Perjeta. Los datos farmacocinéticos del estudio Neosphere confirmaron la ausencia de interacciones farmacológicas.

En cuatro estudios se han evaluado los efectos de Perjeta en la farmacocinética de citotóxicos administrados concomitantemente, docetaxel, gemcitabina, erlotinib y capecitabina. No se evidenció ninguna interacción farmacocinética entre Perjeta y alguno de los otros fármacos. La farmacocinética de Perjeta en estos estudios fue comparable a la observada en estudios de la monoterapia

Vía de administración:
Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Los pacientes tratados con Perjeta deben presentar un estado tumoral HER2-positivo, definido como una puntuación 3+ por IHQ o un índice $\geq 2,0$ por FISH en un ensayo validado.

Para asegurar resultados precisos y reproducibles, la prueba se debe realizar en un laboratorio especializado, que pueda garantizar la validación de los procedimientos de análisis.

Para obtener instrucciones completas sobre el desempeño del ensayo y la interpretación, favor consultar los insertos de los ensayos de pruebas de HER2 validados.

Con el fin de prevenir errores de medicación, es importante revisar las etiquetas de los viales para asegurar que el medicamento a preparar y administrar es Perjeta.

La terapia con Perjeta sólo debe ser administrada bajo la supervisión de un profesional de la salud con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Perjeta debe ser diluido por un profesional de la salud y administrado como una infusión intravenosa.

Perjeta no debe administrarse en inyección I.V. rápida o bolo I.V.

Pauta de administración de Perjeta en combinación con Herceptin y docetaxel.

La dosis inicial recomendada de Perjeta es de 840 mg, administrada en infusión I.V. de 60 minutos. Después debe administrarse una dosis de 420 mg, en infusión I.V. de 30- 60 minutos, cada 3 semanas.

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



La dosis inicial recomendada de Herceptin, cuando se administre con Perjeta, es de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg cada 3 semanas, siempre en infusión I.V.

La dosis inicial recomendada de docetaxel, cuando se administre con Perjeta, es de 75 mg/m². Si se tolera bien, esta dosis puede elevarse progresivamente hasta 100 mg/m².

Los medicamentos deberán ser administrados secuencialmente. Perjeta y Herceptin (trastuzumab) pueden administrarse en cualquier orden. Cuando el paciente recibe docetaxel, éste debe administrarse después de Perjeta y Herceptin (trastuzumab). Se recomienda un periodo de observación de 30-60 minutos después de cada infusión con Perjeta y antes del inicio de cualquier infusión subsecuente de Herceptin o docetaxel. (Ver sección 2.4 Advertencias y Precauciones de la CDS 5.0 información para el prescriptor).

Duración del tratamiento

Cáncer de mama metastásico

Se recomienda tratar a los pacientes con Perjeta hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad no controlable.

Dosis diferidas u omitidas

Si el tiempo transcurrido entre dos infusiones consecutivas es menor de 6 semanas, la dosis de 420 mg de Perjeta debe administrarse lo antes posible. No se debe esperar hasta la siguiente dosis programada. Si el tiempo transcurrido entre dos infusiones consecutivas es de 6 o más semanas, se debe administrar de nuevo la dosis inicial de 840 mg de Perjeta en infusión I.V. de 60 minutos y proseguir luego cada 3 semanas con una dosis de 420 mg en infusión I.V. de 30-60 minutos.

Modificación de la dosis

Se retirará Perjeta si se suspende el tratamiento con Herceptin.

En el cáncer metastásico, si se suspende el docetaxel, puede mantenerse el tratamiento con Perjeta y Herceptin hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad no controlable.

No se recomienda reducir la dosis de Perjeta.

En cuanto a Herceptin, no se recomienda disminuir la dosis (véase la información para el prescriptor de Herceptin).

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



En lo relativo a las modificaciones de la dosis de docetaxel y de otros antineoplásicos, véase la información para el prescriptor pertinente.

Reacciones relacionadas con la infusión:

Si el paciente sufre una reacción relacionada con la infusión, la velocidad de la infusión de Perjeta puede reducirse o interrumpirse.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia:

Si el paciente sufre una reacción de hipersensibilidad grave, la infusión debe suspenderse inmediatamente.

Disfunción ventricular izquierda:

Retírese la administración de Perjeta y Herceptin durante un mínimo de 3 semanas:

- caída de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) a menos del 40%;
- FEVI del 40-45% asociada con una caída de ≥ 10 puntos por debajo del valor de pretratamiento

La administración de Perjeta y Herceptin puede restablecerse cuando la FEVI sea de nuevo $>45\%$ o del 40-45% asociada con un descenso $<10\%$ puntos por debajo del valor de pretratamiento.

Si la FEVI no ha mejorado o incluso ha seguido disminuyendo después de unas 3 semanas, se considerará firmemente la retirada de Perjeta y Herceptin, salvo que los beneficios se estimen superiores a los riesgos para el paciente.

Pautas posológicas especiales

Ancianos: No se han observado diferencias en la seguridad y la eficacia de Perjeta entre los pacientes adultos de 65 o más años y los menores de 65 años. No es necesario ajustar la dosis en los ancianos.

Niños: No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de adolescentes menores de 18 años.

Insuficiencia renal: No se requieren ajustes de dosis de Perjeta en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se pueden hacer recomendaciones de dosis para los pacientes con insuficiencia renal grave debido a la disponibilidad limitada de datos farmacocinéticos.

Condición de venta:

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



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 CDS 5.0 de Agosto de 2015, Aprobado por INVIMA en resolución 2017026228 del 28 de Junio de 2017.
- Información para prescribir versión CDS 5.0 de Agosto de 2015, Aprobado por INVIMA en resolución 2017026228 del 28 de Junio de 2017.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 12 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.7., 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 contiene 420mg de Pertuzumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Está indicado en combinación con Trastuzumab y Docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo con ECOG 0-1 quienes no han recibido terapia previa con antiHER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica.

Contraindicaciones:

Perjeta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a pertuzumab o a cualquiera de sus excipientes. Embarazo (Categoría D).

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones generales

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



Disfunción ventricular izquierda

Se han notificado casos de reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) con fármacos que inhiben la actividad de HER2, incluido Perjeta. En el ensayo fundamental de fase III Cleopatra en pacientes con cáncer de mama metastásico, el uso de Perjeta junto a Herceptin y docetaxel no se asoció con un aumento de la incidencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI Insuficiencia cardíaca congestiva) ni una disminución de la FEVI en comparación con placebo en combinación con Herceptin y docetaxel (v. 2.6 Reacciones adversas de la CDS 5.0). No obstante, los pacientes que han recibido anteriormente antraciclinas o radioterapia en la zona torácica pueden correr un mayor riesgo de disminución de la FEVI.

No se ha estudiado el uso de Perjeta en pacientes con: FEVI anterior al tratamiento <50%; antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC); disminución de la FEVI a <50% durante el tratamiento adyuvante anterior con Herceptin; enfermedades que puedan afectar a la función ventricular izquierda, como la hipertensión arterial no controlada, el infarto de miocardio reciente, arritmias cardíacas graves que requieran tratamiento o exposición acumulada a las antraciclinas hasta >360 mg/m² de doxorubicina o su equivalente.

Se debe evaluar la FEVI antes de iniciar el tratamiento con Perjeta y a intervalos regulares durante el tratamiento (por ejemplo, trimestralmente en el tratamiento del cáncer metastásico) a fin de comprobar si la FEVI se encuentra dentro de los límites normales del centro. Si la FEVI es <40% o del 40%-45% y se asocia con una disminución ≥10 % respecto al valor anterior al tratamiento, se interrumpirá la administración de Perjeta y Herceptin y se volverá a evaluar la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si en ese plazo no ha mejorado la FEVI, o ha disminuido aún más, se debe plantear seriamente la suspensión definitiva del tratamiento con Perjeta y Herceptin, a no ser que los beneficios para el paciente superen a los riesgos.

Reacciones relacionadas con la infusión

Perjeta se ha asociado con reacciones a la infusión. Tras la administración de Perjeta se recomienda observar estrechamente al paciente durante 60 minutos después de la primera infusión y durante 30 minutos después de las infusiones posteriores. Si se produjera una reacción importante asociada con la infusión, se reducirá la velocidad de ésta o se interrumpirá y se administrará el

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



tratamiento médico apropiado. Se debe evaluar y vigilar estrechamente a los pacientes hasta que desaparezcan completamente los signos y síntomas. Se planteará la suspensión definitiva en los pacientes que sufran reacciones graves relacionadas con la infusión. La evaluación clínica debe basarse en la gravedad de la reacción precedente y en la respuesta al tratamiento que se administró para tratarla.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

Se debe observar estrechamente a los pacientes para detectar reacciones de hipersensibilidad. Se han observado casos de hipersensibilidad grave, incluida la anafilaxia, en ensayos clínicos con el tratamiento con Perjeta. Se debe disponer de medicamentos para tratar tales reacciones, así como equipo de emergencia, para utilizarlos de inmediato. Perjeta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al pertuzumab o a cualquiera de los excipientes.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

En un subestudio realizado en 37 pacientes del estudio fundamental CLEOPATRA, no se evidenció ningún indicio de interacciones farmacológicas entre Perjeta y Herceptin ni entre Perjeta y el docetaxel. Por otra parte, según el análisis de farmacocinética poblacional, tampoco se evidenciaron interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes del docetaxel o Herceptin coadministrados y Perjeta. Los datos farmacocinéticos del estudio NEOSPHERE confirmaron la ausencia de interacciones farmacológicas.

En cuatro estudios se han evaluado los efectos de Perjeta en la farmacocinética de citotóxicos administrados concomitantemente, docetaxel, gemcitabina, erlotinib y capecitabina. No se evidenció ninguna interacción farmacocinética entre Perjeta y alguno de los otros fármacos. La farmacocinética de Perjeta en estos estudios fue comparable a la observada en estudios de la monoterapia.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

La seguridad de Perjeta Se ha evaluado en más de 1.600 pacientes, tanto en el ensayo fundamental Cleopatra (n = 808), Neosphere (n = 417) y Tryphaena (n = 225), así como en ensayos de fase I y de fase II realizados en pacientes con

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



diversas neoplasias malignas y que fueron tratados predominantemente con Perjeta en combinación con otros antineoplásicos. La seguridad de Perjeta en los estudios de fase I y II estuvo generalmente en consonancia con la observada en los ensayos Cleopatra, Neosphere y Tryphaena, aunque la incidencia de reacciones adversas y las reacciones adversas más frecuentes variaron dependiendo de si el pertuzumab se administró como monoterapia o en combinación con otros antineoplásicos.

Cáncer de mama metastásico

En el ensayo fundamental en el cáncer de mama metastásico (CMM) Cleopatra, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 50\%$) que se observaron con Perjeta en combinación con Herceptin y docetaxel fueron la diarrea, la alopecia y la neutropenia. Las reacciones adversas de grado 3-4 según los NCI-CTCAE más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron la neutropenia, la neutropenia febril y la leucopenia. Tras suspender el docetaxel, las reacciones adversas en el grupo de tratamiento con Perjeta y Herceptin afectaron a $<10\%$ de los pacientes, salvo las siguientes: diarrea (28,1%), erupción (18,3%), infección de las vías respiratorias altas (18,3%), cefalea (17,0%), rinofaringitis (17,0%), prurito (13,7%), fatiga (13,4%), astenia (13,4%), náuseas (12,7%) y artralgia (11,4%).

La tabla 1 resume las reacciones adversas del grupo de tratamiento del ensayo clínico fundamental con doble enmascaramiento (doble ciego), CLEOPATRA, en el que se administró Perjeta en combinación con Herceptin y docetaxel a pacientes con CMM, y de los ensayos Neosphere y Tryphaena. Dado que Perjeta se utilizó junto con Herceptin y quimioterapia, es difícil determinar la relación causal de una reacción adversa con un fármaco en particular.

Se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), muy rara ($<1/10.000$).

Tabla 1. Resumen de las reacciones adversas en pacientes tratados con Perjeta en el marco del cáncer metastásico – estudio Cleopatra y de los estudios Neosphere y Tryphaena.



Reacción adversa (Término preferido del MedDRA)	Perjeta + Herceptin + quimioterapia ^{^^}		Categoría de frecuencia
	n = 980 ^{^^^} (100 %)		
Clase de órganos y sistemas	Frecuencia (%)		
	Todos los grados %	Grados 3-4 %	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Neutropenia	45,2	41,2	Muy frecuente
Anemia	17,1	3,1	Muy frecuente
Leucopenia	14,2	9,7	Muy frecuente
Neutropenia febril*	10,7	10,4	Muy frecuente
Trastornos cardíacos			
Disfunción del ventrículo izquierdo**	4,5	0,8	Frecuente
Insuficiencia cardíaca congestiva**	0,3	0,2	Poco frecuente
Trastornos oculares			
Lagrимación aumentada	9,0	-	Frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	58,9	6,6	Muy frecuente
Náuseas	39,5	0,7	Muy frecuente
Vómitos	23,4	1,3	Muy frecuente
Estomatitis	15,2	0,2	Muy frecuente
Estreñimiento	12,3	-	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga	31,5	1,4	Muy frecuente
Inflamación de las mucosas	21,5	0,9	Muy frecuente
Astenia	18,6	1,7	Muy frecuente
Pirexia	15,6	0,5	Muy frecuente
Edema periférico	12,4	0,2	Muy frecuente
Trastornos del sistema inmunitario			
Hipersensibilidad a fármacos	5,2	0,9	Frecuente
Hipersensibilidad	3,1	0,4	Frecuente
Infecciones e infestaciones			
Infección de las vías respiratorias altas	11,7	0,3	Muy frecuente
Rinofaringitis	10,8	-	Muy frecuente
Paroniquia	3,8	-	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Disminución del apetito	19,6	0,7	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Mialgias	18,6	0,6	Muy frecuente
Artralgias	13,2	0,1	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	19,3	0,7	Muy frecuente

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



<i>Disgeusia</i>	14,1	-	<i>Muy frecuente</i>
<i>Neuropatía periférica</i>	11,6	1,1	<i>Muy frecuente</i>
<i>Mareos</i>	9,9	0,4	<i>Frecuente</i>
<i>Neuropatía sensitiva periférica</i>	8,9	0,3	<i>Frecuente</i>
Trastornos psiquiátricos			
<i>Insomnio</i>	12,2	-	<i>Muy frecuente</i>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
<i>Disnea</i>	9,8	0,7	<i>Frecuente</i>
<i>Derrame pleural</i>	2,2	0,1	<i>Frecuente</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
<i>Alopecia</i>	51,0	-	<i>Muy frecuente</i>
<i>Exantema</i>	27,1	0,6	<i>Muy frecuente</i>
<i>Trastorno ungueal</i>	13,5	0,5	<i>Muy frecuente</i>
<i>Prurito</i>	9,2	-	<i>Frecuente</i>
<i>Sequedad cutánea</i>	7,7	-	<i>Frecuente</i>

^ La tabla 1 muestra los datos agrupados del periodo de tratamiento global en el estudio Cleopatra (fecha límite de obtención de datos: 11 de febrero de 2014; mediana del número de ciclos de Perjeta administrados: 24) y de los estudios NEOSPHERE (mediana del número de ciclos de Perjeta de 4 en todos los grupos de tratamiento) y TRYPHAENA (mediana del número de ciclos de Perjeta de 3 en el grupo de FEC/Ptz+T+D y de 6 en los grupos de Ptz+T+FEC/Ptz+T+D y de Ptz+TCH).

^ ^ En el estudio NEOSPHERE, 108 pacientes recibieron Perjeta + Herceptin sin docetaxel, y 94 pacientes recibieron Perjeta + docetaxel sin Herceptin.

^ ^ ^ En el estudio CLEOPATRA, 45 pacientes asignados al placebo y sin exposición previa a Perjeta pasaron a recibir este medicamento, y forman parte de los 980 pacientes tratados con Perjeta.

* En esta tabla el asterisco indica una reacción adversa que ha sido notificada como asociada a un desenlace mortal.

** La incidencia de disfunción del ventrículo izquierdo y de insuficiencia cardíaca congestiva refleja los términos preferidos del MedDRA notificados en cada estudio.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas

Disfunción del ventrículo izquierdo

En el ensayo fundamental Cleopatra, la incidencia de DVI durante el tratamiento del estudio fue mayor en el grupo del placebo que en el grupo tratado con Perjeta (8,6% y 6,6%, respectivamente). La incidencia de DVI fue también menor en el grupo tratado con Perjeta (1,8% en el grupo del placebo y 1,5% en el grupo tratado con Perjeta).

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



En el estudio Neosphere, en el que las pacientes recibieron 4 ciclos de Perjeta, la incidencia de DVI (durante todo el periodo de tratamiento) fue mayor en el grupo tratado con Perjeta, Herceptin y docetaxel (7,5%) que en el grupo tratado con Herceptin y docetaxel (1,9%). Hubo un caso de DVI sintomática en el grupo tratado con Perjeta y Herceptin.

En el estudio Tryphaena, la incidencia de DVI (durante todo el periodo de tratamiento) fue del 8,3% en el grupo tratado con Perjeta más Herceptin y FEC y a continuación Perjeta más Herceptin y docetaxel; 9,3% en el grupo tratado con Perjeta más Herceptin y docetaxel después de FEC; y del 6,6% en el grupo tratado con Perjeta en combinación con TCH. La incidencia de DVI sintomática (insuficiencia cardíaca congestiva) fue del 1,3% en el grupo tratado con Perjeta más Herceptin y docetaxel después de FEC (esto excluye a las pacientes que sufrieron una DVI sintomática durante el tratamiento con FEC, antes de recibir Perjeta más Herceptin y docetaxel) y también del 1,3% en el grupo tratado con Perjeta en combinación con TCH. Ninguna paciente del grupo tratado con Perjeta más Herceptin y FEC y a continuación Perjeta más Herceptin y docetaxel presentó una DVI sintomática.

Reacciones relacionadas con la infusión:

En el ensayo fundamental de fase III Cleopatra se definió una reacción relacionada con la infusión como cualquier acontecimiento notificado como hipersensibilidad, reacción anafiláctica, reacción aguda a la infusión o síndrome de liberación de citocinas que tuviera lugar durante la infusión o en el mismo día en que se realizó ésta. En el ensayo fundamental Cleopatra, la dosis inicial de Perjeta se administró el día anterior a la administración de Herceptin y de docetaxel para que fuera posible observar las reacciones asociadas con Perjeta. El primer día, cuando sólo se administró Perjeta, la frecuencia general de reacciones relacionadas con la infusión fue del 9,8% en el grupo de placebo y del 13,2% en el grupo tratado con Perjeta; la mayoría de las reacciones fueron leves o moderadas. Las reacciones relacionadas con la infusión más frecuentes ($\geq 1,0\%$) en el grupo de perjeta fueron fiebre, escalofríos, fatiga, cefalea, astenia, hipersensibilidad y vómitos.

Durante el segundo ciclo, cuando se administraron todos los fármacos el mismo día, las reacciones relacionadas con la infusión registradas con mayor frecuencia ($\geq 1,0\%$) en el grupo de Perjeta fueron fatiga, hipersensibilidad al fármaco, disgeusia, hipersensibilidad, mialgia y vómitos.

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



En los ensayos Neosphere Y Tryphaena, Perjeta se administró el mismo día que los demás fármacos del estudio. Las reacciones relacionadas con la infusión concordaron con las observadas en el estudio Cleopatra; la mayoría de las reacciones fueron leves o moderadas.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

En el ensayo fundamental Cleopatra, la frecuencia general de acontecimientos de hipersensibilidad y de anafilaxia fue del 9,3% en los pacientes del grupo de placebo y del 11,3% en los tratados con Perjeta de los cuales el 2,5% y el 2%, respectivamente, fueron reacciones adversas de grado 3-4 según los NCI-CTCAE. En conjunto, 2 pacientes del grupo de placebo y 4 del grupo de Perjeta presentaron episodios de anafilaxia.

En general, la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron con tratamiento. Teniendo en cuenta las modificaciones que se efectuaron al tratamiento en estudio, la mayoría de las reacciones se consideraron secundarias a las infusiones de docetaxel.

En los ensayos neosphere y tryphaena, los acontecimientos de hipersensibilidad y anafilaxia concordaron con los observados en el estudio Cleopatra. En el estudio Neosphere, 2 pacientes del grupo tratado con Perjeta y docetaxel presentaron episodios de anafilaxia. En el estudio Tryphaena, la frecuencia general más elevada de hipersensibilidad y anafilaxia correspondió al grupo tratado con Perjeta y TCH (13,2 %); de ellos, el 2,6 % fueron de grado 3-4 según los NCI-CTCAE.

Alteraciones analíticas

En el ensayo fundamental Cleopatra, la incidencia de disminución del número de neutrófilos de grado 3-4 según los NCI-CTCAE estaba equilibrada en ambos grupos de tratamiento.

Experiencia tras la comercialización

Los informes de seguridad en el marco de la poscomercialización son congruentes con los datos de seguridad obtenidos en los ensayos clínicos de Perjeta.

Alteraciones analíticas

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



Las alteraciones analíticas notificadas en el marco de la poscomercialización son congruentes con los datos obtenidos en los ensayos clínicos de Perjeta.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

En un subestudio realizado en 37 pacientes del estudio fundamental Cleopatra, no se evidenció ningún indicio de interacciones farmacológicas entre Perjeta y Herceptin ni entre Perjeta y el docetaxel. Por otra parte, según el análisis de farmacocinética poblacional, tampoco se evidenciaron interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes del docetaxel o Herceptin coadministrados y Perjeta. Los datos farmacocinéticos del estudio Neosphere confirmaron la ausencia de interacciones farmacológicas.

En cuatro estudios se han evaluado los efectos de Perjeta en la farmacocinética de citotóxicos administrados concomitantemente, docetaxel, gemcitabina, erlotinib y capecitabina. No se evidenció ninguna interacción farmacocinética entre Perjeta y alguno de los otros fármacos. La farmacocinética de Perjeta en estos estudios fue comparable a la observada en estudios de la monoterapia

Vía de administración:

Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Los pacientes tratados con Perjeta deben presentar un estado tumoral HER2-positivo, definido como una puntuación 3+ por IHQ o un índice $\geq 2,0$ por FISH en un ensayo validado.

Para asegurar resultados precisos y reproducibles, la prueba se debe realizar en un laboratorio especializado, que pueda garantizar la validación de los procedimientos de análisis.

Para obtener instrucciones completas sobre el desempeño del ensayo y la interpretación, favor consultar los insertos de los ensayos de pruebas de HER2 validados.

Con el fin de prevenir errores de medicación, es importante revisar las etiquetas de los viales para asegurar que el medicamento a preparar y administrar es Perjeta.

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



La terapia con Perjeta sólo debe ser administrada bajo la supervisión de un profesional de la salud con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Perjeta debe ser diluido por un profesional de la salud y administrado como una infusión intravenosa.

Perjeta no debe administrarse en inyección I.V. rápida o bolo I.V.

Pauta de administración de Perjeta en combinación con Herceptin y docetaxel.

La dosis inicial recomendada de Perjeta es de 840 mg, administrada en infusión I.V. de 60 minutos. Después debe administrarse una dosis de 420 mg, en infusión I.V. de 30- 60 minutos, cada 3 semanas.

La dosis inicial recomendada de Herceptin, cuando se administre con Perjeta, es de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg cada 3 semanas, siempre en infusión I.V.

La dosis inicial recomendada de docetaxel, cuando se administre con Perjeta, es de 75 mg/m². Si se tolera bien, esta dosis puede elevarse progresivamente hasta 100 mg/m².

Los medicamentos deberán ser administrados secuencialmente. Perjeta y Herceptin (trastuzumab) pueden administrarse en cualquier orden. Cuando el paciente recibe docetaxel, éste debe administrarse después de Perjeta y Herceptin (trastuzumab). Se recomienda un periodo de observación de 30-60 minutos después de cada infusión con Perjeta y antes del inicio de cualquier infusión subsecuente de Herceptin o docetaxel.

Duración del tratamiento

Cáncer de mama metastásico

Se recomienda tratar a los pacientes con Perjeta hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad no controlable.

Dosis diferidas u omitidas

Si el tiempo transcurrido entre dos infusiones consecutivas es menor de 6 semanas, la dosis de 420 mg de Perjeta debe administrarse lo antes posible. No se debe esperar hasta la siguiente dosis programada. Si el tiempo transcurrido entre dos infusiones consecutivas es de 6 o más semanas, se debe administrar de nuevo la dosis inicial de 840 mg de Perjeta en infusión I.V. de 60 minutos y proseguir luego cada 3 semanas con una dosis de 420 mg en infusión I.V. de 30-60 minutos.

Modificación de la dosis

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



Se retirará Perjeta si se suspende el tratamiento con Herceptin.

En el cáncer metastásico, si se suspende el docetaxel, puede mantenerse el tratamiento con Perjeta y Herceptin hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad no controlable.

No se recomienda reducir la dosis de Perjeta.

En cuanto a Herceptin, no se recomienda disminuir la dosis.

En lo relativo a las modificaciones de la dosis de docetaxel y de otros antineoplásicos, véase la información para el prescriptor pertinente.

Reacciones relacionadas con la infusión:

Si el paciente sufre una reacción relacionada con la infusión, la velocidad de la infusión de Perjeta puede reducirse o interrumpirse.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia:

Si el paciente sufre una reacción de hipersensibilidad grave, la infusión debe suspenderse inmediatamente.

Disfunción ventricular izquierda:

Retírese la administración de Perjeta y Herceptin durante un mínimo de 3 semanas:

- caída de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) a menos del 40%;
- FEVI del 40-45% asociada con una caída de ≥ 10 puntos por debajo del valor de pretratamiento

La administración de Perjeta y Herceptin puede restablecerse cuando la FEVI sea de nuevo $>45\%$ o del 40-45% asociada con un descenso $<10\%$ puntos por debajo del valor de pretratamiento.

Si la FEVI no ha mejorado o incluso ha seguido disminuyendo después de unas 3 semanas, se considerará firmemente la retirada de Perjeta y Herceptin, salvo que los beneficios se estimen superiores a los riesgos para el paciente.

Pautas posológicas especiales

Ancianos: No se han observado diferencias en la seguridad y la eficacia de Perjeta entre los pacientes adultos de 65 o más años y los menores de 65 años. No es necesario ajustar la dosis en los ancianos.

Acta No. 01 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

Niños: No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de adolescentes menores de 18 años.

Insuficiencia renal: No se requieren ajustes de dosis de Perjeta en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se pueden hacer recomendaciones de dosis para los pacientes con insuficiencia renal grave debido a la disponibilidad limitada de datos farmacocinéticos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión CDS 5.0 de Agosto de 2015 y la Información para prescribir versión CDS 5.0 de Agosto de 2015 allegados mediante radicado número 20181234971.

En cuanto al plan de gestión de riesgos, se considera que la respuesta del interesado es satisfactoria para los requerimientos. Sin embargo, allegar al grupo de farmacovigilancia el material educativo a profesionales de la salud a nivel nacional que describen en la respuesta de auto, en el trámite de registro sanitario del producto.

3.6.9. OCTAGAM® 10%

Expediente : 20024145
Radicado : 2016182373 / 2017101070 / 2017138887 / 20181165141
Fecha : 16/08/2018
Interesado : Vitalchem Laboratories de Colombia S.A.

Composición: Proteína de los cuales un porcentaje igual o mayor al 95% es inmunoglobulina humana g

Forma farmacéutica: Solución para Infusión

Indicaciones:

Síndrome de inmunodeficiencia primaria tales como:

- Agamaglobulinemia e hipogamaglobulinemia congénitas

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



- Inmunodeficiencia variable común
- Inmunodeficiencias combinadas severas
- Síndrome de Wiskott Aldrich
- Mieloma o leucemia linfática crónica con hipogamaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes.
- Niños con sida congénito que han tenido repetitivas infecciones bacterianas

Efectos inmunomodulatorio:

- Púrpura trombocitopénica idiopática en adultos o niños con alto riesgo de sangría o antes de una cirugía para corregir el recuento de las plaquetas. Síndrome de Guillain-barre, enfermedad de Kawasaki, trasplante de medula ósea alogénica.
- Polirradiculopatía desmielinizante crónica inflamatoria (PDCI)
- Esclerosis múltiple de recaída-remisión posparto (RRMS)
- Coadyuvante en el manejo de la neuropatía motora multifocal (NMM) y Miastenia gravis.

Contraindicaciones: Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana). Pacientes con deficiencia de IgA (< 0.05g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti IgA.

Precauciones y advertencias:

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana.

Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IGIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a que se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt- Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus.

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



Desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Precauciones especiales:

Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IGIV, incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar
- Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:
 - Antecedentes de aterosclerosis,

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



- Múltiples factores de riesgo cardiovascular,
- Edad avanzada,
- Disminución en el gasto cardiaco,
- Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas.
- Trastornos de hipercoagulación, Períodos prolongados de inmovilización,
- Obesidad
- Diabetes mellitus,
- Trastorno trombofílico adquirido o congénito
- Antecedentes de enfermedad vascular, Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos.
- estrógenos

- Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IGIV, especialmente con productos que contienen sacarosa
Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal
- Nefrosis osmótica

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

- Insuficiencia renal pre-existente
- Diabetes mellitus,
- Hipovolemia,
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes
- Pacientes mayores de 65 años,
- Sepsia
- Paraproteinemia.

- Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IGIV.

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IGIV. La suspensión del tratamiento con IGIV dio como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas. El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IGIV.

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm³, predominantemente a



partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dL.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IGIV a altas dosis (2 g/kg).

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IGIV. Los productos de IGIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión. Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0.5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse velocidad de infusión o suspender tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos de Asa. En los pacientes con diabetes mellitus se requerirá una dilución mayor o incluso el uso de dextrosa al 5 %.

Embarazo y lactancia:

No se cuenta con información suficiente en mujeres en embarazo o en madres lactantes. Se ha comprobado que los productos de IGIV administrados a las madres atraviesan la placenta, en mayor grado durante las últimas doce semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual.

Existe riesgo de la caída de la presión arterial, reacción alérgica o shock anafiláctico. En el caso de presentarse debe suspenderse el tratamiento e iniciar tratamiento establecido.

Población pediátrica

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



No existen riesgos pediátricos específicos relacionados con ninguno de los anteriores efectos adversos. Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles a la sobrecarga de volumen.

Interferencia con exámenes de laboratorio:

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. Hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, por ej. A, B, D, puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. el test de antiglobulina (test de Coombs).

Se pueden presentar hiperproteinemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IGIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que esté asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Efectos en la capacidad de conducir un vehículo y manejar máquinas

En la actualidad no se cuenta con información sobre los efectos de la administración de inmunoglobulina humana IV en la capacidad de conducir o manejar automóviles o maquinaria pesada.

Reacciones adversas:

En general, pueden ocurrir ocasionalmente diversas reacciones alérgicas y de hipersensibilidad y dolor de cabeza, escalofríos, dolor de espalda, dolor de pecho, fiebre, reacciones cutáneas, vomito, artralgia, baja presión sanguínea y náuseas. Las reacciones a las inmunoglobulinas intravenosas tienden a estar relacionadas con la dosis y tasa de infusión.

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



Codificado MedDRA 8.1	Común $\geq 1\%$ - <10%	Inusual $\geq 0.1\%$ <1%	- Muy raro <0.01 %
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático			Leucopenia; anemia
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad		Hipersensibilidad Shock anafiláctico; reacción anafiláctica; reacción anafiloide; edema angioneurótico; edema facial
Trastornos psiquiátricos			Agitación
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza		Accidente cerebro-vascular;

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



			meningitis asépticas; migraña; mareos parestesia
Trastornos cardiacos			Infarto del miocardio; taquicardia; palpitaciones; cianosis
Trastornos vasculares			Trombosis; falla circulatoria periférica; hipotensión; hipertensión
Trastornos respiratorios, mediastinales			Falla respiratoria; embolia torácicos y pulmonar; edema pulmonar; broncoespasmo; disnea; tos
Trastornos gastrointestinales	Nauseas		Vómito, diarrea, dolor abdominal
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos		Eczemas	Urticaria; sarpullido; sarpullido eritematoso; dermatitis; prurito; alopecia
Trastornos del tejido musculo- esquelético y conectivo		Dolor de espalda	Artralgia; mialgia
Trastornos renales y urinarios			Falla renal aguda
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Fiebre; fatiga; reacción en el sitio de inyección	Escalofrios; dolor de pecho	Calores; rubor; hiperhidrosis; malestar
Investigaciones			Aumento de enzimas hepáticas: falso positivo de glucosa en sangre

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan los efectos indeseables en orden de gravedad decreciente.

Interacciones: Interacciones con otros medicamentos y otras formas de Interacción.

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis y régimen de dosificación depende de la indicación.

En la terapia sustitutiva la dosificación puede ser individualizada para cada paciente dependiendo de la respuesta farmacocinética y clínica.

Se brindan como pauta los siguientes regímenes de dosificación:

Terapia sustitutiva en síndromes de inmunodeficiencia primaria

- El régimen de dosificación debe lograr un nivel de depresión de IgG (medida antes de la siguiente infusión) de al menos 4-6 g/l. Se requieren tres a seis meses después del inicio de la terapia para que haya equilibrio. La dosis inicial recomendada es 0.4-0.8 g/kg, seguido de al menos 0.2 g/kg cada tres semanas.

- La dosis requerida para lograr un nivel de depresión de 6 g/l es del orden de 0.2-0.8 g/kg/mes.

- El intervalo de dosis cuando se ha logrado el estado estable varía de 2 a 4 semanas.

- Se deben medir los niveles de depresión con el fin de ajustar la dosis y el intervalo de las dosis.

Terapia sustitutiva en mieloma o leucemia linfática crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes; terapia sustitutiva en niños con SIDA e infecciones recurrentes

- La dosis recomendada es 0.2-0.4 g/kg cada tres o cuatro semanas.

Purpura trombocitopénica idiopática

- Para el tratamiento de un episodio agudo, 0.8-1 g/kg en el día uno, que se puede repetir una vez en el lapso de 3 días, o 0.4 g/kg diariamente por dos a cinco días.

- El tratamiento se puede repetir si hay recaída.

Síndrome de Guillain Barre:

- 0.4 g/kg/día a por 3 a 7 días. La experiencia en niños es reducida.

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



Enfermedad de Kawasaki

- Se deben administrar 1.6-2 g/kg en dosis divididas en dos a cinco días o 2 g/kg como dosis única. Los pacientes deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Trasplante de medula ósea alogénica

- El tratamiento de inmunoglobulina humana normal puede usarse como parte del régimen de acondicionamiento y después del trasplante. Para el tratamiento de infecciones y profilaxis de enfermedad de injerto contra huésped, la dosis se ajusta individualmente.

- La dosis de inicio normalmente es de 0.5 g/kg/semana, iniciando siete días antes del trasplante y por hasta tres meses después de este.

- En caso de falta persistente de producción de anticuerpos, se recomienda la dosis de 0.5 g/kg/mes hasta que el nivel de anticuerpos regrese a la normalidad.

Neuropatía motora funcional:

2.0 g/kg durante 2 a 5 días como dosis de carga, seguido de un tratamiento repetido en pacientes seleccionados, si el tratamiento inicial es efectivo. La frecuencia de la terapia de mantenimiento debe guiarse por la respuesta clínica. Los regímenes de tratamiento típicos son 1.0g/kg cada 2-4 semanas, o 2g/kg cada 1-2 meses.

Miastenias gravis:

2.0 g/kg administrados durante 5 días consecutivos (0.4 g/kg/día) como tratamiento inicial (dosis de carga) seguido de una dosis única de 0.4 g/kg por día cada 4-6 semanas como tratamiento a largo plazo para pacientes con enfermedad crónica, grave y refractaria.

Las recomendaciones de dosis se resumen en la siguiente tabla:

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



Indicación	Dosis	Frecuencia de inyección
Terapia sustitutiva en inmunodeficiencia primaria	- Dosis inicial: 0.4 – 0.8 g/kg - En adelante: 0.2 – 0.8 g/kg	Cada 2-4 semanas para obtener nivel de depresión IgG de al menos 4-6 g/l
Terapia sustitutiva en inmunodeficiencia secundaria	0.2-0.4 g/kg	Cada 3-4 semanas para obtener nivel de al menos 4-6 g/l
Niños con SIDA	0.2-0.4 g/kg	Cada 3-4 semanas
Inmunomodulación: Purpura trombocitopénica idiopática	0.8-1 g/kg o 0.4 g/kg/día	El día 1, posiblemente repetir una vez en el lapso de 3 días Por 2-5 días
Síndrome de Guillain Barre	0.4 g/kg/día	Por 3-7 días
Síndrome de Kawasaki	1.6-2 g/kg o 2 g/kg	En varias dosis por 2-5 días en asocio con ácido acetilsalicílico En una dosis en asocio con ácido acetilsalicílico
Trasplante de médula ósea alogénica: - Tratamiento de infecciones y profilaxis de enfermedad injerto contra huésped - Falta persistente de producción de anticuerpos	0.5 g/kg 0.5 g/kg	Cada semana del día -7 hasta 3 meses después del trasplante Cada mes hasta que los niveles de IgG retornen a la normalidad
Neuropatía motora multifocal	Dosis inicial: 2.0g/kg dosis de mantenimiento: a) 1.0 g/kg o b) 2.0 g/kg	Durante 2 – 5 días a) cada 2 – 4 semanas b) cada 1 – 2 meses
Miastenia Gravis	Dosis inicial: 2.0 g/kg Dosis de mantenimiento: 0.4 g/kg	Durante 5 días a) cada 4 – 6 semanas

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 01 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 recurso de reposición frente a la Resolución No. 2018031473 emitido mediante Acta No. 07 de 2018, numeral 3.2.3.4 de que se revoque la Resolución No. 2018031473 y en consecuencia se apruebe la evaluación farmacológica del producto de la referencia incluya además de las ya aprobadas en la mencionada resolución, la indicación de MIASTENIA GRAVIS, el inserto versión 01.2017 y el esquema de dosificación respectivo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos considera que para la indicación de miastenia gravis no allega soportes que la sustenten, por tanto se recomienda negar.

La Sala complementa el concepto del Acta No. 07 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.4, en el sentido de recomendar aprobar los siguientes puntos así y no como se encuentran en el Acta mencionada:

Indicaciones:

Síndrome de inmunodeficiencia primaria tales como:

- **Agamaglobulinemia e hipogamaglobulinemia congénitas**
- **Inmunodeficiencia variable común**
- **Inmunodeficiencias combinadas severas**
- **Síndrome de Wiskott Aldrich**
- **Mieloma o leucemia linfática crónica con hipogamaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes.**
- **Niños con sida congénito que han tenido repetitivas infecciones bacterianas**

Efectos inmunomodulatorio:

- **Púrpura trombocitopénica idiopática en adultos o niños con alto riesgo de sangría o antes de una cirugía para corregir el recuento de las plaquetas. Síndrome de Guillain-barre, enfermedad de Kawasaki, trasplante de medula ósea alogénica.**
- **Polirradiculopatía desmielinizante crónica inflamatoria (PDCI)**
- **Esclerosis múltiple de recaída-remisión posparto (RRMS)**
- **Coadyuvante en el manejo de la neuropatía motora multifocal (NMM)**

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



Dosificación y Grupo etario:

La dosis y régimen de dosificación depende de la indicación.

En la terapia sustitutiva la dosificación puede ser individualizada para cada paciente dependiendo de la respuesta farmacocinética y clínica.

Se brindan como pauta los siguientes regímenes de dosificación:

Terapia sustitutiva en síndromes de inmunodeficiencia primaria

- El régimen de dosificación debe lograr un nivel de depresión de IgG (medida antes de la siguiente infusión) de al menos 4-6 g/l. Se requieren tres a seis meses después del inicio de la terapia para que haya equilibrio. La dosis inicial recomendada es 0.4-0.8 g/kg, seguido de al menos 0.2 g/kg cada tres semanas.

- La dosis requerida para lograr un nivel de depresión de 6 g/l es del orden de 0.2-0.8 g/kg/mes.

- El intervalo de dosis cuando se ha logrado el estado estable varía de 2 a 4 semanas.

- Se deben medir los niveles de depresión con el fin de ajustar la dosis y el intervalo de las dosis.

Terapia sustitutiva en mieloma o leucemia linfática crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes; terapia sustitutiva en niños con SIDA e infecciones recurrentes

- La dosis recomendada es 0.2-0.4 g/kg cada tres o cuatro semanas.

Purpura trombocitopénica idiopática

- Para el tratamiento de un episodio agudo, 0.8-1 g/kg en el día uno, que se puede repetir una vez en el lapso de 3 días, o 0.4 g/kg diariamente por dos a cinco días.

- El tratamiento se puede repetir si hay recaída.

Síndrome de Guillain Barre:

- 0.4 g/kg/día a por 3 a 7 días. La experiencia en niños es reducida.

Enfermedad de Kawasaki

- Se deben administrar 1.6-2 g/kg en dosis divididas en dos a cinco días o 2 g/kg como dosis única. Los pacientes deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Trasplante de medula ósea alogénica

- El tratamiento de inmunoglobulina humana normal puede usarse como parte del régimen de acondicionamiento y después del trasplante. Para el tratamiento



de infecciones y profilaxis de enfermedad de injerto contra huésped, la dosis se ajusta individualmente.

- La dosis de inicio normalmente es de 0.5 g/kg/semana, iniciando siete días antes del trasplante y por hasta tres meses después de este.
- En caso de falta persistente de producción de anticuerpos, se recomienda la dosis de 0.5 g/kg/mes hasta que el nivel de anticuerpos regrese a la normalidad.

Neuropatía motora multifocal:

2.0 g/kg durante 2 a 5 días como dosis de carga, seguido de un tratamiento repetido en pacientes seleccionados, si el tratamiento inicial es efectivo. La frecuencia de la terapia de mantenimiento debe guiarse por la respuesta clínica. Los regímenes de tratamiento típicos son 1.0g/kg cada 2-4 semanas, o 2g/kg cada 1-2 meses.

Las recomendaciones de dosis se resumen en la siguiente tabla:

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



Indicación	Dosis	Frecuencia de inyección
Terapia sustitutiva en inmunodeficiencia primaria	- Dosis inicial: 0.4 – 0.8 g/kg - En adelante: 0.2 – 0.8 g/kg	Cada 2-4 semanas para obtener nivel de depresión IgG de al menos 4-6 g/l
Terapia sustitutiva en inmunodeficiencia secundaria	0.2-0.4 g/kg	Cada 3-4 semanas para obtener nivel de al menos 4-6 g/l
Niños con SIDA	0.2-0.4 g/kg	Cada 3-4 semanas
Inmunomodulación: Purpura trombocitopénica idiopática	0.8-1 g/kg o 0.4 g/kg/día	El día 1, posiblemente repetir una vez en el lapso de 3 días Por 2-5 días
Síndrome de Guillain Barre	0.4 g/kg/día	Por 3-7 días
Síndrome de Kawasaki	1.6-2 g/kg o 2 g/kg	En varias dosis por 2-5 días en asocio con ácido acetilsalicílico En una dosis en asocio con ácido acetilsalicílico
Trasplante de médula ósea alogénica: - Tratamiento de infecciones y profilaxis de enfermedad injerto contra huésped - Falta persistente de producción de anticuerpos	0.5 g/kg 0.5 g/kg	Cada semana del día -7 hasta 3 meses después del trasplante Cada mes hasta que los niveles de IgG retornen a la normalidad
Neuropatía motora multifocal	Dosis inicial: 2.0g/kg dosis de mantenimiento: a) 1.0 g/kg o b) 2.0 g/kg	Durante 2 – 5 días a) cada 2 – 4 semanas b) cada 1 – 2 meses

Adicionalmente, la Sala recomienda negar el inserto por cuanto no se ajusta a las indicaciones aprobadas en la presente Acta.

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



3.6.10. HUMAN ALBUMIN 20 %

Expediente : 19902443
Radicado : 20181196099
Fecha : 25/09/2018
Interesado : Biotoscana Farma S.A.
Fabricante : CSL Behring GmbH

Composición:

Cada 100mL contiene 20g de Albumina Humana Con Una Pureza De Al Menos 96%

Forma farmacéutica:

Inyectables

Indicaciones:

Aumento de la presión oncótica en caso de deficiencia oncótica.

Diluido en forma de solución al 4 – 5 % para sustitución del volumen oncótico con efecto a largo plazo.

Tratamiento de la deficiencia de albúmina.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la albúmina o a alguno de los excipientes del producto

Precauciones y advertencias:

La sospecha de reacciones de tipo alérgico o anafiláctico (reacción similar a un choque alérgico) requiere la interrupción inmediata de la inyección. En caso de shock, se debe instituir el tratamiento médico estándar para shock.

La albúmina se debe utilizar con precaución en condiciones en las que la hipervolemia (volumen de la sangre aumentado) y sus consecuencias o la hemodilución (dilución de la sangre) podrían representar un riesgo especial para el paciente. Ejemplos de tales condiciones son:

- insuficiencia cardiaca descompensada (deficiencia del músculo cardiaco grave)
- hipertensión (tensión arterial aumentada)
- varices esofágicas (enfermedad de los vasos de la garganta)
- edema pulmonar

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



- diatesis hemorrágica (aumento de la tendencia a sangrar)
- anemia grave (deficiencia grave de eritrocitos)
- anuria renal y post-renal (fallo renal)

El efecto osmótico-coloidal de la albúmina humana 200 o 250 g/l es aproximadamente cuatro veces el del plasma sanguíneo. Por lo tanto, cuando se administra albúmina altamente concentrada, se debe tener cuidado para garantizar una hidratación adecuada (suministro de líquido) del paciente. Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes para protegerles frente a una sobrecarga circulatoria o hiperhidratación (volumen aumentado del agua total del organismo).

Las soluciones de 200 – 250 g/l de albúmina humana son relativamente bajas en electrolitos comparación con las soluciones de 40 – 50 g/l de albúmina humana. Cuando se administra albúmina, se debe controlar el estado de los electrolitos del paciente y se deben dar los pasos adecuados para restaurar o mantener el equilibrio electrolítico.

Las soluciones de albúmina no se deben diluir con agua para inyecciones puesto que esto provocar hemólisis (destrucción de eritrocitos) en los receptores.

Si hay que sustituir volúmenes comparativamente grandes, son necesarios controles de coagulación y hematocrito. Se debe tener cuidado para garantizar la adecuada sustitución de otros constituyentes de la sangre (factores de coagulación, electrolitos, plaquetas y eritrocitos).

Puede ocurrir hipervolemia si la dosificación y tasa de perfusión no están ajustadas a la situación circulatoria del paciente. A los primeros signos clínicos de sobrecarga cardiovascular (cefalea, disnea [dificultad al respirar], congestión de la vena yugular), o aumento de la tensión arterial, aumento de la tensión venosa o edema pulmonar, la perfusión debe interrumpirse inmediatamente.

Albúmina humana al 20 % Behring, baja en sal contiene 125 mmol de sodio por litro. Para ser tenido en consideración por los pacientes que siguen una dieta controlada de sodio.

Embarazo y lactancia

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



La seguridad de Albúmina humana al 20 % Behring, baja en sal, para uso en el embarazo humano no ha sido establecida en ensayos clínicos controlados.

Sin embargo, la experiencia clínica con la albúmina sugiere que no son esperables efectos perjudiciales en el curso del embarazo, o sobre el feto y el neonato, particularmente puesto que la albúmina humana es un constituyente normal de la sangre humana. No se han llevado a cabo estudios de reproducción animal con Albúmina humana al 20 % Behring, baja en sal. Los estudios experimentales en animales son insuficientes para evaluar la seguridad con respecto a la reproducción, el desarrollo del embrión o feto, el transcurso de la gestación y el desarrollo perinatal y postnatal.

Seguridad frente a virus

Cuando se fabrican medicamentos a partir de sangre o plasma humanos, se ponen en práctica determinadas medidas para evitar transmitir infecciones a los pacientes. Éstas incluyen la selección cuidadosa de los donantes de sangre y de plasma para garantizar que aquellos con riesgo de portar infecciones sean excluidos, y el análisis de signos de virus/infecciones en cada donación y en los bancos de plasma.

Los fabricantes de estos productos también incluyen etapas en la fabricación de la sangre o plasma que pueden activar o eliminar los virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmitir una infección no puede ser totalmente excluida. Eso también es válido para cualquier virus desconocido o nuevo o para otros tipos de infecciones.

No existen comunicaciones de infecciones de virus con albúmina fabricada según especificaciones de la Farmacopea Europea mediante procesos establecidos.

Se recomienda fuertemente que cada vez que se recibe una dosis de Albúmina humana al 20 % Behring, baja en sal, se registre el nombre y número de lote del producto para mantener un registro de los lotes utilizados.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas están basadas en la experiencia post comercialización y han sido observadas muy raramente (<1/10,000 incluyendo comunicaciones de casos únicos):

Acta No. 01 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.
Resfriado, fiebre, náuseas, vómito, cefalea, malestar y sofoco.
- Trastornos del sistema inmunológico:
Reacciones de hipersensibilidad o reacciones anafilácticas alérgicas tales como sarpullido, picor, urticaria, disnea, taquicardia, bradicardia, hipotensión.
Estas reacciones podrían en casos individuales llegar tan lejos como un shock potencialmente mortal.

Las reacciones leves normalmente desaparecen rápidamente después de que la velocidad de perfusión se haya reducido o se haya detenido la perfusión. En caso de reacciones graves (p.ej. choque anafiláctico) la perfusión se debe interrumpir inmediatamente e instituir el tratamiento adecuado

En cuanto a la seguridad con respecto a agentes transmisibles, ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"

Interacciones:

No se conocen interacciones específicas de la albúmina humana con otros medicamentos.

Incompatibilidades

La Albúmina humana al 20 % Behring, baja en sal, no se debe mezclar con otros medicamentos (excepto los diluyentes recomendados en la sección posología y forma de administración), sangre entera y eritrocitos envasados.

Vía de administración:

Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La concentración de la preparación de albúmina, la dosificación y la tasa de perfusión se deben ajustar a los requisitos individuales del paciente.

Posología

La dosis necesaria depende del tamaño del paciente, la gravedad del trauma o enfermedad y de las pérdidas continuas de líquido y proteínas. Se deben utilizar mediciones de suficiencia del volumen circulante y no los niveles de albúmina plasmática para determinar la dosis necesaria.

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



Si hay que administrar albúmina humana, se debe controlar regularmente el rendimiento hemodinámico; esto puede incluir:

- tensión arterial y pulso
- presión venosa central
- presión capilar arterial pulmonar
- diuresis
- electrolitos
- hematocrito/hemoglobina

Sobredosis

Puede ocurrir hipervolemia si la dosificación y tasa de perfusión son demasiado elevadas. A los primeros signos clínicos de sobrecarga cardiovascular (cefalea, dificultad al respirar, congestión de la vena yugular), o aumento de la tensión arterial, aumento de la tensión venosa central o edema pulmonar, la perfusión debe interrumpirse inmediatamente y se deben controlar cuidadosamente los parámetros hemodinámicos del paciente.

Forma de administración

La albúmina humana se puede administrar por la vía intravenosa, bien sin diluir o tras una dilución en una solución isotónica (p.ej. glucosa al 5 % o cloruro sódico al 0,9 %). Las soluciones de albúmina no se deben diluir con agua para inyecciones puesto que esto provocar hemólisis en los receptores.

La velocidad de perfusión se debe ajustar de acuerdo con las circunstancias individuales y la indicación.

En intercambios de plasma la velocidad de perfusión se debe ajustar a la velocidad de eliminación.

Si se administran grandes volúmenes, el producto se debe calentar hasta temperatura ambiente o temperatura corporal antes de su utilización.

No utilizar soluciones que estén turbias o contengan residuos (depósitos/ partículas). Esto puede indicar que la proteína es inestable o que la solución se ha contaminado.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica / Uso Institucional

Acta No. 01 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 con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 2, fecha de revisión de texto Marzo 2008

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, en el inserto en el ítem de Seguridad frente a virus, en interesado debe corregir en la frase “Los fabricantes de estos productos también incluyen etapas en la fabricación de la sangre o plasma que pueden activar o eliminar los virus.”

**3.6.11. RECOMBINATE 250UI
RECOMBINATE 500UI
RECOMBINATE 1000UI**

Expediente : 20010101
Radicado : 20181205499
Fecha : 05/10/2018
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S
Fabricante : Baxalta US. Inc.

Composición:
Factor antihemofílico VIII recombinante (rAHF) 250UI.

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



Factor antihemofílico VIII recombinante (rAHF) 500UI.
Factor antihemofílico VIII recombinante (rAHF) 1000UI.

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 RECOMBIMATE 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 RECOMBIMATE 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.

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



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.

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.

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



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 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

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



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 medula 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.

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.

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



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 Salpullido Salpullido maculopapular	1	0.48
		1	0.48
		2	0.95
		1	0.48
Desordenes Vasculares	Epistaxis Enrojecimiento Hematoma Hipotensión Palidez Enfriamiento Periférico	1t	0.48
		2	0.95
		1	0.48
		1	0.48
		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

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

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

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



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
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.

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



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.
Cirugía		
Tipo de operación		
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 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:

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



Venta con fórmula médica / Uso Institucional

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 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, 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 en cuanto al plan de gestión de riesgos, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

3.6.12. PUREGON® 300 UI/0,36 ML SOLUCION INYECTABLE EN CARTUCHOS
PUREGON® 600 UI/0.72 ML SOLUCION INYECTABLE EN CARTUCHOS

Expediente : 19929482
Radicado : 20181045462 / 20181189470
Fecha : 17/09/2018
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

Cada cartucho contiene una dosis total neta de 300 UI, 600 UI de actividad de Hormona recombinante folículo Estimulante (FSH) en 0.36, 0.72 mL de solución acuosa. La solución para inyección contiene la sustancia activa folitropina beta, producida por ingeniería genética a partir de la línea celular del ovario de Hámster

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



chino (CHO, por sus siglas en inglés), en una concentración de 833 UI por mL de solución acuosa. Esta concentración corresponde a 83.3 mcg de proteína por mL (bioactividad in vivo específica equivalente aproximadamente a 10.000 UI FSH/mg proteína).

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

En la mujer:

Puregon® está indicado para el tratamiento de la infertilidad femenina en las siguientes situaciones clínicas:

- Anovulación (incluyendo síndrome de ovario poliquístico, (SOPQ)) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.
- Hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de múltiples folículos en programas de reproducción médicamente asistida (por ejemplo fertilización in vitro/transferencia de embriones (FIV/TE), transferencia intrafalopiana de gametos (GIFT) e inyección intra-citoplasmática de Espermatozoides ICSI).

En el hombre:

- Espermatogénesis deficiente debido a hipogonadismo hipogonadotrópico.

Contraindicaciones:

Para hombres y mujeres:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o cualquiera de sus excipientes,

Tumores de ovario, mama, útero, testículos, pituitaria, hipotálamo.

Insuficiencia gonadal primaria.

Adicional para mujeres:

Embarazo

Sangrado vaginal no diagnosticado.

Quistes ováricos o aumento de tamaño de los ovarios, no relacionados con enfermedad de ovario poliquístico (EOPQ).

Fibromas uterinos, incompatibles con el embarazo.

Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo.

Precauciones y advertencias:

- PUREGON® puede contener trazas de estreptomina y/o neomicina. Estos antibióticos pueden producir reacciones de hipersensibilidad en personas susceptibles.

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



- Antes de iniciar el tratamiento la infertilidad de la pareja debe evaluarse apropiadamente. En particular los pacientes deben ser evaluados sobre la presencia de hipotiroidismo, insuficiencia adrenocortical, hiperprolactinemia y tumores de la pituitaria o hipotálamo y un tratamiento específico apropiado debe ser instituido.

En las mujeres

Síndrome de Hiperestimulación ovárica (OHSS, por sus siglas en inglés): Es un evento médico diferente al aumento de tamaño ovárico no complicado. Dolor abdominal, náuseas, diarrea, aumento del tamaño ovárico leve a moderado y quistes ováricos son signos clínicos y síntomas leves y moderados de OHSS. El OHSS severo puede ser riesgoso para la vida. Signos clínicos y síntomas de un OHSS severo son: Quistes ováricos largos, dolor abdominal agudo, ascitis, efusión pleural, hidrotórax, disnea, oliguria, anormalidades hematológicas y aumento de peso. En casos raros, tromboembolismo venoso o arterial puede ocurrir en asociación con OHSS. Anormalidades transitorias de las pruebas de la función hepática, sugerentes de disfunción hepática, con o sin cambios morfológicos en una biopsia del hígado, se han reportado en asociación con el síndrome de hiperestimulación ovárica.

OHSS puede ser causado por administración de Gonadotropina coriónica humana (hcG) y embarazo (hcG endógeno). Un OHSS temprano generalmente ocurre dentro de los 10 días después de la administración de hcG y puede ser asociado con una respuesta ovárica excesiva a la estimulación gonadotrópica. Un OHSS tardío ocurre después de más de 10 días de administración de hcG como una consecuencia de cambios hormonales en el embarazo. Debido al riesgo de desarrollar OHSS, los pacientes deben ser monitoreados por al menos 2 semanas tras la administración de hcG.

Mujeres con factores de riesgo conocido por una alta respuesta ovárica pueden ser especialmente propensas a desarrollar OHSS durante o después del tratamiento con Puregon®. Para mujeres que han recibido el primer ciclo de estimulación ovárica y para quienes los factores de riesgo son parcialmente conocidos se recomienda una observación cercana para detectar signos tempranos y síntomas de OHSS.

Para reducir el riesgo de OHSS, antes del tratamiento se deben realizar evaluaciones de ultrasonido de desarrollo folicular y en intervalos regulares durante el tratamiento. La determinación concurrente de los niveles estradiol séricos puede ser también útiles. En ART hay un riesgo incrementado de OHSS con 18 o más folículos de 11



mm o más en diámetro. Cuando hay 30 o más folículos en total se recomienda retener la administración de hCG.

Dependiendo de la respuesta ovárica, se pueden considerar las siguientes medidas para reducir el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO):

- Detener la estimulación adicional con una gonadotropina durante un máximo de 3 días ('coasting');
- Detener la hCG y suspender el ciclo de tratamiento.
- Administrar una dosis inferior a 10.000 UI de hCG urinario para desencadenar la maduración final del ovocito, por ejemplo, 5.000 UI de hCG urinario o 250 microgramos de rec-hCG (que es equivalente a aproximadamente 6.500 UI de hCG urinario);
- Suspender la transferencia de embriones frescos y criopreservar los embriones;
- Evitar la administración de hCG para apoyar la fase lútea.

Si se desarrolla el SHO, se debe implementar y seguir el manejo estándar y apropiado.

- La torsión ovárica se ha reportado después del tratamiento con gonadotropinas, incluyendo [Marca registrada]. La torsión ovárica se puede asociar con otros factores de riesgo como SHO, embarazo, cirugías abdominales previas, historia previa de torsión ovárica, quistes ováricos previos o actuales y ovarios poliquísticos. El daño en el ovario causado por una reducción en el suministro de sangre se puede limitar gracias a un diagnóstico temprano y a una detorsión inmediata.
- Eventos tromboembólicos, asociados con e independientes del SHO se han reportado después del tratamiento con gonadotropinas, incluyendo [Marca registrada]. La trombosis intravascular, que se puede originar en vasos venosos o arteriales, puede resultar en una reducción en el flujo sanguíneo hacia los órganos vitales o extremidades. En mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos de eventos tromboembólicos, como historia familiar o personal, obesidad severa o trombofilia, el tratamiento con gonadotropinas, incluyendo [Marca registrada], pueden aumentar este riesgo. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropina, incluyendo [Marca registrada], deben ser sopesados frente a los riesgos. Sin embargo, se debe mencionar que el embarazo en sí también conlleva un aumento en el riesgo de trombosis.
- Embarazos y partos múltiples se han reportado en todos los tratamientos con gonadotropina, incluyendo [Marca registrada]. Gestaciones múltiples, especialmente

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



de alto nivel, conllevan a un aumento en el riesgo de desenlaces maternos adversos (complicaciones de embarazo y parto) y perinatales (bajo peso al nacer). Para mujeres anovulatorias en inducción de ovulación, es importante monitorear el desarrollo folicular con ultrasonografía transvaginal para minimizar el riesgo de gestaciones multifetales. La determinación concurrente de los niveles de estradiol séricos también puede ser útil. Se debe informar a los pacientes de los riesgos potenciales de partos múltiples antes de comenzar el tratamiento.

En mujeres que se someten a procedimientos de ART (tecnología de reproducción asistida), el riesgo de embarazos múltiples se relaciona principalmente con el número de embriones transferidos. Cuando se utiliza para la inducción del ciclo ovulatorio, el/los ajuste(s) de la dosis apropiada de FSH debería prevenir el desarrollo de folículos múltiples.

- Mujeres infértiles sometidas a ART tienen un aumento en la incidencia de embarazos ectópicos. Confirmación temprana con ultrasonido de un embarazo intrauterino es por lo tanto importante.
- La incidencia de malformaciones congénitas después de ART puede ser ligeramente más alta después de concepciones espontáneas. Se cree que esta incidencia ligeramente alta está relacionada con las diferencias en las características parentales (por ejemplo, edad de la madre, características del esperma) y la alta incidencia de múltiples gestaciones después de ART. No hay indicaciones que el uso de gonadotropinas durante la ART esté asociada con el aumento de riesgo de malformaciones congénitas.
- Se han presentado reportes de neoplasmas ováricos y del sistema reproductivo, tanto benignos como malignos, en mujeres que se han sometido a múltiples regímenes de tratamiento de infertilidad. No se ha establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta el riesgo de estos tumores en mujeres infértiles.

Condiciones médicas que contraindican el embarazo se deben evaluar antes de iniciar el tratamiento con Puregon®.

En los hombres

Niveles endógenos elevados de la FSH en los hombres son indicativos de una falla testicular primaria. Tales pacientes no responden a la terapia con Puregon® ni a la terapia con la hCG.

Reacciones adversas:

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



El uso clínico de Puregon® por vía intramuscular o subcutánea, puede llevar a reacciones locales en el sitio de la inyección (3% de todos los pacientes tratados). La mayoría de estas reacciones locales son leves y transitorias. Se han observado no comúnmente reacciones de hipersensibilidad generalizadas (aproximadamente el 2% de todos los pacientes tratados con Puregon®).

Tratamiento de las mujeres

En aproximadamente el 4% de las mujeres tratadas con PUREGON® en los estudios clínicos, se han reportado signos y síntomas relacionados con el síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS, por sus siglas en inglés). Los efectos indeseables relacionados con este síndrome incluyen dolor pélvico y/o congestión, dolor abdominal y/o distensión, sensibilidad mamaria y agrandamiento de los ovarios.

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas con Puregon® reportadas en estudios clínicos en mujeres de acuerdo con la clase de órgano/sistema y la frecuencia; común (> 1/100 a < 1/10), poco común (> 1/1000 a < 1/100).

Órgano / Sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema nervioso	Común	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cefalea
Alteraciones gastrointestinales	Común	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Distensión abdominal ▪ Dolor abdominal
	No común	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Malestar abdominal ▪ Constipación ▪ Diarrea ▪ Náusea
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Común	<ul style="list-style-type: none"> ▪ OHSS ▪ Dolor pélvico
	No común	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Molestias en las mamas [1] ▪ Metrorragia ▪ Quistes del ovario ▪ Agrandamiento de los ovarios ▪ Torsión de los ovarios ▪ Agrandamiento del útero ▪ Hemorragia vaginal
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Común	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reacción en el sitio de la inyección [2]
	No común	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reacciones generalizadas de hipersensibilidad [3]
<p>1. Las molestias de las mamas incluyen: sensibilidad, dolor y/o congestión mamaria y dolor del pezón</p> <p>2. Las reacciones locales en el sitio de la inyección incluyen: contusión, dolor, enrojecimiento, hinchazón y picazón</p>		

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



3. Las reacciones generalizadas de hipersensibilidad incluyen: eritema, urticaria, erupción cutánea y prurito.
OHSS = siglas en inglés del síndrome de hiperestimulación ovárica

Además, se ha reportado embarazo ectópico, aborto espontáneo y gestaciones múltiples. Estos efectos son considerados relacionados con el procedimiento ART o con el embarazo posterior.

En raros casos el tromboembolismo ha sido asociado con el tratamiento con PUREGON® o con el tratamiento con la hCG, como ocurre con otras gonadotropinas.

Tratamiento de los hombres

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas observadas con PUREGON® y reportadas en los estudios clínicos en hombres (30 pacientes recibieron dosis del producto), según la clase de órgano/sistema y la frecuencia; común (≥ 1/100 a <1/10).

Clase de sistema orgánico	Frecuencia [1]	Reacción adversa
Trastornos del sistema nervioso	Común	▪ Cefalea
Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo	Común	▪ Acné ▪ Erupción cutánea
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Común	▪ Quistes en el epidídimo ▪ Ginecomastia
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Común	▪ Induración en el sitio de la inyección
1. Las reacciones adversas reportadas una sola vez son clasificadas como “comunes” debido a que un solo reporte eleva la frecuencia arriba del 1%.		

Interacciones:

El uso concomitante de Puregon® y citrato de clomifeno puede aumentar la respuesta folicular. Después de la desensibilización hipofisaria inducida por un análogo de la GnRH, puede ser necesaria una dosis más elevada de Puregon® para lograr una respuesta folicular adecuada.

Vía de administración:

Vía intramuscular o subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con PUREGON® deberá ser iniciado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los problemas de infertilidad.



La primera inyección debe ser aplicada bajo la supervisión directa del médico.

Posología

Al usar el inyector PEN se debe tener en cuenta que el PEN es un dispositivo de precisión que libera exactamente la dosis que es fijada. Se demostró que en promedio una cantidad mayor al 18% de FSH es administrada con el PEN en comparación a la jeringa convencional. Esto debe tenerse en cuenta cuando se cambie entre el inyector PEN y una jeringa convencional dentro de un ciclo de tratamiento. Especialmente cuando se hace el cambio de la jeringa al PEN, pequeños ajustes de dosis se requieren para prevenir administraciones de dosis altas.

Dosis en la mujer: Existen grandes variaciones inter e intraindividuales en la respuesta de los ovarios a las gonadotropinas exógenas, lo cual hace imposible establecer un esquema posológico uniforme. Por lo tanto, la dosis deberá ser ajustada individualmente según la respuesta de los ovarios. Esto requiere evaluación ultrasonido en el desarrollo folicular. La determinación concurrente de los niveles de estradiol sérico puede ser también útil.

En estudios clínicos comparativos con Puregon® y FSH urinaria se demostró que PUREGON® es más efectivo que la FSH urinaria en términos de la necesidad de una dosis total más baja y un período de tratamiento más corto para lograr las condiciones pre-ovulatorias. Por lo tanto, se considera apropiado administrar una dosis más baja de PUREGON® que la usada en general para la FSH urinaria, no sólo con el fin de optimizar el desarrollo folicular sino también de minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica no deseada.

La experiencia clínica con Puregon® se basa en hasta tres ciclos de tratamiento en ambas indicaciones. La experiencia global con la FVI indica que, en general, la tasa de éxito del tratamiento se mantiene estable durante los primeros cuatro intentos y a partir de allí disminuye gradualmente.

- Anovulación

Se recomienda un esquema terapéutico secuencial, que se inicia con la administración diaria de 50 UI de Puregon®. La dosis inicial se mantiene durante por lo menos siete días. Si no se observa respuesta ovárica, la dosis diaria puede ser aumentada gradualmente hasta que el crecimiento folicular y/o los niveles plasmáticos de estradiol indiquen una respuesta farmacodinámica adecuada. Un aumento diario del 40-100% en los niveles de estradiol se considera óptimo.

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



Posteriormente, la dosis diaria se mantiene hasta alcanzar condiciones pre-ovulatorias. Las condiciones pre-ovulatorias se alcanzan cuando existe evidencia ultrasonográfica de un folículo dominante de por lo menos 18 mm de diámetro y/o cuando se logran niveles plasmáticos de estradiol de 300-900 picogramos/mL (1000-3000 pmol/L). Usualmente, 7 a 14 días de tratamiento son suficientes para alcanzar este estado. Luego se interrumpe la administración de Puregon® y se puede inducir la ovulación mediante la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG).

Si la cantidad de folículos que responden es demasiado elevada o los niveles de estradiol aumentan demasiado rápido, es decir más de una duplicación diaria de los niveles de estradiol durante dos o tres días consecutivos, se deberá reducir la dosis diaria. Debido a que los folículos de más de 14 mm pueden producir embarazos, la existencia de varios folículos pre-ovulatorios de más de 14 mm conlleva el riesgo de gestaciones múltiples. En ese caso, no se deberá aplicar hCG y se deberá evitar el embarazo con el fin de prevenir gestaciones múltiples.

- Hiperestimulación ovárica controlada en programas de reproducción asistida

Se utilizan varios protocolos de estimulación. Se recomienda una dosis inicial de 100-225 UI durante por lo menos los primeros cuatro días. A partir de allí, la dosis puede ser ajustada individualmente, sobre la base de la respuesta ovárica. En los estudios clínicos se demostró que las dosis de mantenimiento de 75 a 375 UI durante seis a doce días son suficientes, si bien puede ser necesario un tratamiento más prolongado.

Puregon® puede ser administrado solo o, para prevenir la luteinización prematura, combinado con un agonista o antagonista de la GnRH (Hormona liberadora de Gonadotropina, por sus siglas en inglés).

Cuando se utilice un agonista de la GnRH, puede ser necesaria una dosis de tratamiento más elevada de Puregon® para lograr una respuesta folicular adecuada.

La respuesta ovárica se monitorea mediante evaluación ultrasonido. Una determinación concurrente de los niveles de estradiol sérico puede ser también útil. Cuando el ultrasonido indica la presencia de por lo menos tres folículos de 16-20 mm, y se observa una buena respuesta de estradiol (niveles plasmáticos de alrededor de 300-400 picogramos/mL (1000-1300 pmol/L) por cada folículo de más de 18 mm de diámetro), la fase final de maduración de los folículos se induce mediante la

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



administración de hCG. La recuperación de los ovocitos se realiza 34-35 horas después.

Dosis en el hombre:

PUREGON® deberá ser administrado a una dosis de 450 UI/semana, preferiblemente dividida en 3 dosis de 150 UI, junto con hCG. El tratamiento con Puregon® y hCG deberá continuar por lo menos 3 a 4 meses antes de que pueda esperarse alguna mejoría en la espermatogénesis. Para evaluar la respuesta, se recomienda el análisis del semen 4 a 6 meses después del inicio del tratamiento. Si un paciente no ha respondido después de este período, se puede continuar con el tratamiento combinado; la experiencia clínica actual indica que para lograr la espermatogénesis puede ser necesario el tratamiento durante 18 meses o más.

No se puede usar Puregon® en 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. 2018008840 emitido mediante Acta No. 3.2.3.2 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para continuar con la renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181045462
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181045462

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 06 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.2., 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:

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



Cada cartucho contiene una dosis total neta de 300 UI, 600 UI de actividad de Hormona recombinante folículo Estimulante (FSH) en 0.36, 0.72 mL de solución acuosa, en una concentración de 833 UI por mL.

La solución para inyección contiene la sustancia activa folitropina beta, producida por ingeniería genética a partir de la línea celular del ovario de Hámster chino (CHO, por sus siglas en inglés).

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

En la mujer:

Puregon® está indicado para el tratamiento de la infertilidad femenina en las siguientes situaciones clínicas:

- Anovulación (incluyendo síndrome de ovario poliquístico, (SOPQ)) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.
- Hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de múltiples folículos en programas de reproducción médicamente asistida (por ejemplo fertilización in vitro/transferencia de embriones (FIV/TE), transferencia intrafalopiana de gametos (GIFT) e inyección intra-citoplasmática de Espermatozoides ICSI).

En el hombre:

- Espermatogénesis deficiente debido a hipogonadismo hipogonadotrópico.

Contraindicaciones:

Para hombres y mujeres:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o cualquiera de sus excipientes,

Tumores de ovario, mama, útero, testículos, pituitaria, hipotálamo.

Insuficiencia gonadal primaria.

Adicional para mujeres:

Embarazo

Sangrado vaginal no diagnosticado.

Quistes ováricos o aumento de tamaño de los ovarios, no relacionados con enfermedad de ovario poliquístico (EOPQ).

Fibromas uterinos, incompatibles con el embarazo.

Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo.

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



Precauciones y advertencias:

- **PUREGON® puede contener trazas de estreptomina y/o neomicina. Estos antibióticos pueden producir reacciones de hipersensibilidad en personas susceptibles.**
- **Antes de iniciar el tratamiento la infertilidad de la pareja debe evaluarse apropiadamente. En particular los pacientes deben ser evaluados sobre la presencia de hipotiroidismo, insuficiencia adrenocortical, hiperprolactinemia y tumores de la pituitaria o hipotálamo y un tratamiento específico apropiado debe ser instituido.**

En las mujeres

Síndrome de Hiperestimulación ovárica (OHSS, por sus siglas en inglés): Es un evento médico diferente al aumento de tamaño ovárico no complicado. Dolor abdominal, náuseas, diarrea, aumento del tamaño ovárico leve a moderado y quistes ováricos son signos clínicos y síntomas leves y moderados de OHSS. El OHSS severo puede ser riesgoso para la vida. Signos clínicos y síntomas de un OHSS severo son: Quistes ováricos largos, dolor abdominal agudo, ascitis, efusión pleural, hidrotórax, disnea, oliguria, anormalidades hematológicas y aumento de peso. En casos raros, tromboembolismo venoso o arterial puede ocurrir en asociación con OHSS. Anormalidades transitorias de las pruebas de la función hepática, sugerentes de disfunción hepática, con o sin cambios morfológicos en una biopsia del hígado, se han reportado en asociación con el síndrome de hiperestimulación ovárica.

OHSS puede ser causado por administración de Gonadotropina coriónica humana (hcG) y embarazo (hcG endógeno). Un OHSS temprano generalmente ocurre dentro de los 10 días después de la administración de hcG y puede ser asociado con una respuesta ovárica excesiva a la estimulación gonadotrópica. Un OHSS tardío ocurre después de más de 10 días de administración de hcG como una consecuencia de cambios hormonales en el embarazo. Debido al riesgo de desarrollar OHSS, los pacientes deben ser monitoreados por al menos 2 semanas tras la administración de hcG.

Mujeres con factores de riesgo conocido por una alta respuesta ovárica pueden ser especialmente propensas a desarrollar OHSS durante o después del tratamiento con Puregon®. Para mujeres que han recibido el primer ciclo de estimulación ovárica y para quienes los factores de riesgo son parcialmente



conocidos se recomienda una observación cercana para detectar signos tempranos y síntomas de OHSS.

Para reducir el riesgo de OHSS, antes del tratamiento se deben realizar evaluaciones de ultrasonido de desarrollo folicular y en intervalos regulares durante el tratamiento. La determinación concurrente de los niveles estradiol séricos puede ser también útiles. En ART hay un riesgo incrementado de OHSS con 18 o más folículos de 11 mm o más en diámetro. Cuando hay 30 o más folículos en total se recomienda retener la administración de hCG.

Dependiendo de la respuesta ovárica, se pueden considerar las siguientes medidas para reducir el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO):

- Detener la estimulación adicional con una gonadotropina durante un máximo de 3 días ('coasting');
- Detener la hCG y suspender el ciclo de tratamiento.
- Administrar una dosis inferior a 10.000 UI de hCG urinario para desencadenar la maduración final del ovocito, por ejemplo, 5.000 UI de hCG urinario o 250 microgramos de rec-hCG (que es equivalente a aproximadamente 6.500 UI de hCG urinario);
- Suspender la transferencia de embriones frescos y criopreservar los embriones;
- Evitar la administración de hCG para apoyar la fase lútea.

Si se desarrolla el SHO, se debe implementar y seguir el manejo estándar y apropiado.

- La torsión ovárica se ha reportado después del tratamiento con gonadotropinas, incluyendo [Marca registrada]. La torsión ovárica se puede asociar con otros factores de riesgo como SHO, embarazo, cirugías abdominales previas, historia previa de torsión ovárica, quistes ováricos previos o actuales y ovarios poliquísticos. El daño en el ovario causado por una reducción en el suministro de sangre se puede limitar gracias a un diagnóstico temprano y a una detorsión inmediata.

- Eventos tromboembólicos, asociados con e independientes del SHO se han reportado después del tratamiento con gonadotropinas, incluyendo [Marca registrada]. La trombosis intravascular, que se puede originar en vasos venosos o arteriales, puede resultar en una reducción en el flujo sanguíneo hacia los órganos vitales o extremidades. En mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos de eventos tromboembólicos, como historia familiar

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



o personal, obesidad severa o trombofilia, el tratamiento con gonadotropinas, incluyendo [Marca registrada], pueden aumentar este riesgo. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropina, incluyendo [Marca registrada], deben ser sopesados frente a los riesgos. Sin embargo, se debe mencionar que el embarazo en sí también conlleva un aumento en el riesgo de trombosis.

- Embarazos y partos múltiples se han reportado en todos los tratamientos con gonadotropina, incluyendo [Marca registrada]. Gestaciones múltiples, especialmente de alto nivel, conllevan a un aumento en el riesgo de desenlaces maternos adversos (complicaciones de embarazo y parto) y perinatales (bajo peso al nacer). Para mujeres anovulatorias en inducción de ovulación, es importante monitorear el desarrollo folicular con ultrasonografía transvaginal para minimizar el riesgo de gestaciones multifetales. La determinación concurrente de los niveles de estradiol séricos también puede ser útil. Se debe informar a los pacientes de los riesgos potenciales de partos múltiples antes de comenzar el tratamiento.

En mujeres que se someten a procedimientos de ART (tecnología de reproducción asistida), el riesgo de embarazos múltiples se relaciona principalmente con el número de embriones transferidos. Cuando se utiliza para la inducción del ciclo ovulatorio, el/los ajuste(s) de la dosis apropiada de FSH debería prevenir el desarrollo de folículos múltiples.

- Mujeres infértiles sometidas a ART tienen un aumento en la incidencia de embarazos ectópicos. Confirmación temprana con ultrasonido de un embarazo intrauterino es por lo tanto importante.

- La incidencia de malformaciones congénitas después de ART puede ser ligeramente más alta después de concepciones espontáneas. Se cree que esta incidencia ligeramente alta está relacionada con las diferencias en las características parentales (por ejemplo, edad de la madre, características del esperma) y la alta incidencia de múltiples gestaciones después de ART. No hay indicaciones que el uso de gonadotropinas durante la ART esté asociada con el aumento de riesgo de malformaciones congénitas.

- Se han presentado reportes de neoplasmas ováricos y del sistema reproductivo, tanto benignos como malignos, en mujeres que se han sometido a múltiples regímenes de tratamiento de infertilidad. No se ha establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta el riesgo de estos tumores en mujeres infértiles.

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



Condiciones médicas que contraindican el embarazo se deben evaluar antes de iniciar el tratamiento con Puregon®.

En los hombres

Niveles endógenos elevados de la FSH en los hombres son indicativos de una falla testicular primaria. Tales pacientes no responden a la terapia con Puregon® ni a la terapia con la hCG.

Reacciones adversas:

El uso clínico de Puregon® por vía intramuscular o subcutánea, puede llevar a reacciones locales en el sitio de la inyección (3% de todos los pacientes tratados). La mayoría de estas reacciones locales son leves y transitorias. Se han observado no comúnmente reacciones de hipersensibilidad generalizadas (aproximadamente el 2% de todos los pacientes tratados con Puregon®).

Tratamiento de las mujeres

En aproximadamente el 4% de las mujeres tratadas con PUREGON® en los estudios clínicos, se han reportado signos y síntomas relacionados con el síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS, por sus siglas en inglés). Los efectos indeseables relacionados con este síndrome incluyen dolor pélvico y/o congestión, dolor abdominal y/o distensión, sensibilidad mamaria y agrandamiento de los ovarios.

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas con Puregon® reportadas en estudios clínicos en mujeres de acuerdo con la clase de órgano/sistema y la frecuencia; común (> 1/100 a < 1/10), poco común (> 1/1000 a < 1/100).

Órgano / Sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema nervioso	Común	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cefalea
Alteraciones gastrointestinales	Común	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Distensión abdominal ▪ Dolor abdominal
	No común	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Malestar abdominal ▪ Constipación ▪ Diarrea ▪ Náusea
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Común	<ul style="list-style-type: none"> ▪ OHSS ▪ Dolor pélvico
	No común	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Molestias en las mamas [1] ▪ Metrorragia ▪ Quistes del ovario

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



		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Agrandamiento de los ovarios ▪ Torsión de los ovarios ▪ Agrandamiento del útero ▪ Hemorragia vaginal
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Común	▪ Reacción en el sitio de la inyección [2]
	No común	▪ Reacciones generalizadas de hipersensibilidad [3]
<p>4. Las molestias de las mamas incluyen: sensibilidad, dolor y/o congestión mamaria y dolor del pezón</p> <p>5. Las reacciones locales en el sitio de la inyección incluyen: contusión, dolor, enrojecimiento, hinchazón y picazón</p> <p>6. Las reacciones generalizadas de hipersensibilidad incluyen: eritema, urticaria, erupción cutánea y prurito.</p> <p>OHSS = siglas en inglés del síndrome de hiperestimulación ovárica</p>		

Además, se ha reportado embarazo ectópico, aborto espontáneo y gestaciones múltiples. Estos efectos son considerados relacionados con el procedimiento ART o con el embarazo posterior.

En raros casos el tromboembolismo ha sido asociado con el tratamiento con PUREGON® o con el tratamiento con la hCG, como ocurre con otras gonadotropinas.

Tratamiento de los hombres

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas observadas con PUREGON® y reportadas en los estudios clínicos en hombres (30 pacientes recibieron dosis del producto), según la clase de órgano/sistema y la frecuencia; común ($\geq 1/100$ a $<1/10$).

Clase de sistema orgánico	Frecuencia [1]	Reacción adversa
Trastornos del sistema nervioso	Común	▪ Cefalea
Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo	Común	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Acné ▪ Erupción cutánea
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Común	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Quistes en el epidídimo ▪ Ginecomastia
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Común	▪ Induración en el sitio de la inyección
<p>² Las reacciones adversas reportadas una sola vez son clasificadas como “comunes” debido a que un solo reporte eleva la frecuencia arriba del 1%.</p>		

Interacciones:

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



El uso concomitante de Puregon® y citrato de clomifeno puede aumentar la respuesta folicular. Después de la desensibilización hipofisaria inducida por un análogo de la GnRH, puede ser necesaria una dosis más elevada de Puregon® para lograr una respuesta folicular adecuada.

Vía de administración:

Vía intramuscular o subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con PUREGON® deberá ser iniciado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los problemas de infertilidad.

La primera inyección debe ser aplicada bajo la supervisión directa del médico.

Posología

Al usar el inyector PEN se debe tener en cuenta que el PEN es un dispositivo de precisión que libera exactamente la dosis que es fijada. Se demostró que en promedio una cantidad mayor al 18% de FSH es administrada con el PEN en comparación a la jeringa convencional. Esto debe tenerse en cuenta cuando se cambie entre el inyector PEN y una jeringa convencional dentro de un ciclo de tratamiento. Especialmente cuando se hace el cambio de la jeringa al PEN, pequeños ajustes de dosis se requieren para prevenir administraciones de dosis altas.

Dosis en la mujer: Existen grandes variaciones inter e intraindividuales en la respuesta de los ovarios a las gonadotropinas exógenas, lo cual hace imposible establecer un esquema posológico uniforme. Por lo tanto, la dosis deberá ser ajustada individualmente según la respuesta de los ovarios. Esto requiere evaluación ultrasonido en el desarrollo folicular. La determinación concurrente de los niveles de estradiol sérico puede ser también útil.

En estudios clínicos comparativos con Puregon® y FSH urinaria se demostró que PUREGON® es más efectivo que la FSH urinaria en términos de la necesidad de una dosis total más baja y un período de tratamiento más corto para lograr las condiciones pre-ovulatorias. Por lo tanto, se considera apropiado administrar una dosis más baja de PUREGON® que la usada en general para la FSH urinaria, no sólo con el fin de optimizar el desarrollo

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



folicular sino también de minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica no deseada.

La experiencia clínica con Puregon® se basa en hasta tres ciclos de tratamiento en ambas indicaciones. La experiencia global con la FVI indica que, en general, la tasa de éxito del tratamiento se mantiene estable durante los primeros cuatro intentos y a partir de allí disminuye gradualmente.

• **Anovulación**

Se recomienda un esquema terapéutico secuencial, que se inicia con la administración diaria de 50 UI de Puregon®. La dosis inicial se mantiene durante por lo menos siete días. Si no se observa respuesta ovárica, la dosis diaria puede ser aumentada gradualmente hasta que el crecimiento folicular y/o los niveles plasmáticos de estradiol indiquen una respuesta farmacodinámica adecuada. Un aumento diario del 40-100% en los niveles de estradiol se considera óptimo.

Posteriormente, la dosis diaria se mantiene hasta alcanzar condiciones pre-ovulatorias. Las condiciones pre-ovulatorias se alcanzan cuando existe evidencia ultrasonográfica de un folículo dominante de por lo menos 18 mm de diámetro y/o cuando se logran niveles plasmáticos de estradiol de 300-900 picogramos/mL (1000-3000 pmol/L). Usualmente, 7 a 14 días de tratamiento son suficientes para alcanzar este estado. Luego se interrumpe la administración de Puregon® y se puede inducir la ovulación mediante la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG).

Si la cantidad de folículos que responden es demasiado elevada o los niveles de estradiol aumentan demasiado rápido, es decir más de una duplicación diaria de los niveles de estradiol durante dos o tres días consecutivos, se deberá reducir la dosis diaria. Debido a que los folículos de más de 14 mm pueden producir embarazos, la existencia de varios folículos pre-ovulatorios de más de 14 mm conlleva el riesgo de gestaciones múltiples. En ese caso, no se deberá aplicar hCG y se deberá evitar el embarazo con el fin de prevenir gestaciones múltiples.

• **Hiperestimulación ovárica controlada en programas de reproducción asistida**

Se utilizan varios protocolos de estimulación. Se recomienda una dosis inicial de 100-225 UI durante por lo menos los primeros cuatro días. A partir de allí, la dosis puede ser ajustada individualmente, sobre la base de la respuesta



ovárica. En los estudios clínicos se demostró que las dosis de mantenimiento de 75 a 375 UI durante seis a doce días son suficientes, si bien puede ser necesario un tratamiento más prolongado.

Puregon® puede ser administrado solo o, para prevenir la luteinización prematura, combinado con un agonista o antagonista de la GnRH (Hormona liberadora de Gonadotropina, por sus siglas en inglés).

Cuando se utilice un agonista de la GnRH, puede ser necesaria una dosis de tratamiento más elevada de Puregon® para lograr una respuesta folicular adecuada.

La respuesta ovárica se monitorea mediante evaluación ultrasonido. Una determinación concurrente de los niveles de estradiol sérico puede ser también útil. Cuando el ultrasonido indica la presencia de por lo menos tres folículos de 16-20 mm, y se observa una buena respuesta de estradiol (niveles plasmáticos de alrededor de 300-400 picogramos/mL (1000-1300 pmol/L) por cada folículo de más de 18 mm de diámetro), la fase final de maduración de los folículos se induce mediante la administración de hCG. La recuperación de los ovocitos se realiza 34-35 horas después.

Dosis en el hombre:

PUREGON® deberá ser administrado a una dosis de 450 UI/semana, preferiblemente dividida en 3 dosis de 150 UI, junto con hCG. El tratamiento con Puregon® y hCG deberá continuar por lo menos 3 a 4 meses antes de que pueda esperarse alguna mejoría en la espermatogénesis. Para evaluar la respuesta, se recomienda el análisis del semen 4 a 6 meses después del inicio del tratamiento. Si un paciente no ha respondido después de este período, se puede continuar con el tratamiento combinado; la experiencia clínica actual indica que para lograr la espermatogénesis puede ser necesario el tratamiento durante 18 meses o más.

No se puede usar Puregon® en niños

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 9.1.6.0.N10

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



Así mismo, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 20181045462 y la información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181045462

En cuanto al Plan de Gestión de Riesgos (PGR), el interesado debe allegar la última versión del PGR que incluya riesgos identificados, potenciales e información faltante con su respectivo plan de farmacovigilancia y medida de minimización de riesgos con la solicitud del Registro Sanitario.

3.6.13. SURVANTA® 8mL

Expediente : 44762
Radicado : 20181088555 / 20181216731
Fecha : 22/10/2018
Interesado : AbbVie S.A.S.
Fabricante : AbbVie Inc.

Composición: Cada Vial por 8mL contiene 200mg de Fosfatidilcolina Disaturada (88 a 124 mg)-Acidos Grasos Libres (11,2 a 28,0 mg)-Triglicéridos (4,0 a 14,0 mg) : Fosfolípidos Totales (25mg/mL)

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

Coadyuvante en la prevención y tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria del neonato prematuro (enfermedad de membrana hialina).

Contraindicaciones:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los componentes.

Advertencias

Beractant está previsto sólo para administración intratraqueal.

Beractant puede afectar rápidamente la oxigenación y el compliance pulmonar. Por consiguiente, su uso debe restringirse al ambiente clínico altamente supervisado donde haya disponibilidad inmediata de clínicos experimentados en intubación, manejo del ventilador y cuidado general del infante prematuro. Los infantes que

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



reciben beractant deben ser controlados frecuentemente a través de mediciones transcutáneas o arteriales del oxígeno sistémico y del dióxido de carbono.

Durante el procedimiento de dosificado, se han reportado episodios transitorios de bradicardia y reducida saturación de oxígeno.

Si ocurre esto, se debe suspender el procedimiento de dosificado e iniciar medidas adecuadas para aliviar la condición. Después de la estabilización del paciente se debe reiniciar el procedimiento de dosificación.

Precauciones

Generales

Pueden ocurrir transitoriamente después de la administración estertores y sonidos de respiración húmeda. No es necesaria la succión endotraqueal ni otra acción correctiva, a menos que haya signos bien definidos de obstrucción de las vías aéreas.

Se observó incrementada probabilidad de sepsis hospitalaria post-tratamiento, en los infantes tratados con beractant, en los estudios clínicos controlados (Tabla 3). El riesgo incrementado de sepsis entre los infantes tratados con beractant no estuvo asociado con incrementada mortalidad entre estos infantes. Los organismos desencadenantes fueron similares en los infantes tratados y en los tomados como control. No hubo diferencia significativa entre los grupos en la tasa de infecciones post-tratamiento además de la sepsis.

No se evaluó el uso del beractant en infantes menores de 600 g de peso al nacer o con peso al nacer mayor de 1.750 g, en los estudios controlados. No existe experiencia controlada con el uso del beractant en conjunción con terapias experimentales para el SIR (por ejemplo, alta frecuencia de ventilación u oxigenación extracorpórea de membrana).

No se dispone de información sobre los efectos de dosis diferentes a 100 mg de fosfolípidos/Kg, los efectos de más de 4 dosis, los efectos de un dosificado más frecuente de cada 6 horas, ni los efectos de la administración después de las primeras 48 horas de nacidos.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

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



Se administró beractant en dosis hasta de 500 mg de fosfolípidos/Kg/día vía subcutánea, a ratas recién nacidas, por 5 días. Las ratas se reprodujeron normalmente y no hubo efectos adversos observables en sus crías.

Los estudios de mutagenicidad fueron negativos. No se han efectuado estudios de carcinogenicidad con el beractant.

Reacciones adversas:
Reacciones adversas

Las experiencias adversas reportadas más usualmente estuvieron asociadas con el procedimiento de dosificado.

En los estudios clínicos controlados multidosis, cada dosis del beractant se dividió en 4 cuartos de dosis. Cada cuarto de dosis se instiló a través de un catéter insertado en el tubo endotraqueal, desconectando brevemente la sonda endotraqueal del ventilador. Ocurrió bradicardia transitoria con el 11,9% de las dosis. Se observó desaturación de oxígeno con el 9,8% de las dosis.

Ocurrieron otras reacciones durante el procedimiento de dosificado con menos del 1% de las dosis que incluyeron: reflujo por la sonda endotraqueal, palidez, vasoconstricción, hipotensión, bloqueo de la sonda endotraqueal, hipertensión, hipocapnia, hipercapnia y apnea. No ocurrieron muertes durante el procedimiento de dosificado y todas las reacciones se resolvieron con tratamiento sintomático.

Un estudio clínico comparó el régimen de administración de dividir la dosis en cuartos, como se anotó anteriormente, con la administración de dos mitades de la dosis, con interrupción de la ventilación, como se describió anteriormente y la administración de dos mitades de dosis, acompañada por el paso a través del catéter de una válvula de succión neonatal en la sonda endotraqueal, sin interrumpir la ventilación. Con la primera dosis se observó reflujo por la sonda endotraqueal, que fue significativamente menor en el grupo con el régimen del cuarto de dosis ($p = 0,007$) que en el grupo con ventilación ininterrumpida. Con la primera dosis hubo significativamente menos desaturación de oxígeno en el grupo con ventilación ininterrumpida ($p = 0,008$), que en el otro grupo que recibió dos mitades de la dosis. No hubo diferencias en estos eventos después de la dosis subsecuente y tampoco se observaron diferencias en la frecuencia cardíaca después de algunas dosis (ver los 'Procedimientos de dosificado').

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



La ocurrencia de enfermedades concomitantes, común en infantes prematuros, se evaluó en los estudios controlados. Las tasas en todos los estudios controlados aparecen en la tabla 3.

Tabla 3:

Todos los estudios controlados			
Evento simultáneo	Beractant (%)	Control (%)	Valor 'p' (*)
▪ Conducto arterioso evidente	46,9	47,1	0,814
▪ Hemorragia intracraneana	48,1	45,2	0,241
▪ Hemorragia intracraneana severa	24,1	23,3	0,693
▪ Fugas pulmonares de aire	10,9	24,7	<0,001
▪ Enfisema pulmonar intersticial	20,2	38,4	<0,001
▪ Enterocolitis necrosante	6,1	5,3	0,427
▪ Apnea	65,4	59,6	0,283
▪ Apnea severa	46,1	42,5	0,114
▪ Sepsis post-tratamiento	20,7	16,1	0,019
▪ Infección post-tratamiento	10,2	9,1	0,345
▪ Hemorragia pulmonar	7,2	5,3	0,166

(*) Valor 'p' comparando los grupos en los estudios controlados

Cuando se combinaron todos los estudios controlados, no hubo diferencia en la hemorragia intracraneana. No obstante, en uno de los estudios unidos de salvamento y en uno de los estudios multidosis de prevención, la tasa de hemorragia intracraneana fue significativamente más alta en los pacientes con beractant que en los pacientes control (63,3% frente al 30,8%, $P = 0,001$ y 48,8% frente a 34,2%, $P = 0,047$, respectivamente). La tasa en un tratamiento IND, que involucró aproximadamente 8.100 infantes, fue inferior que la observada en los estudios controlados.

En los estudios clínicos controlados, no hubo efecto del beractant sobre los resultados de las pruebas usuales de laboratorio: recuento de leucocitos, valores del sodio, potasio, bilirrubina y creatinina en suero.

Se analizaron más de 4.300 muestras de suero, tomadas antes y después del tratamiento, de aproximadamente 1.500 pacientes, con el inmunoanálisis Western



Blot para anticuerpos de las proteínas SP-B y SP-C asociadas al tensiactivo. No se detectaron anticuerpos IgG ni IgM.

Se sabe que ocurren otras complicaciones diferentes en infantes prematuros. Se reportaron las condiciones siguientes en los estudios clínicos controlados. Las tasas de las complicaciones no fueron diferentes en los infantes tratados ni en los controles y ninguna de las complicaciones se atribuyó al beractant.

Reacciones adversas		
SISTEMA CORPORAL	Reacción observada	
Sistema respiratorio	▪ Consolidación pulmonar	
	▪ Sangre de la sonda endotraqueal	
	▪ Deterioro después del destete	
	▪ Descompensación respiratoria	
	▪ Estenosis subglótica	
	▪ Diafragma paralizado	
	▪ Insuficiencia respiratoria	
SISTEMA cardiovascular	▪ Hipotensión	
	▪ Hipertensión	
	▪ Taquicardia	
	▪ Taquicardia ventricular	
	▪ Trombosis aórtica	
	▪ Insuficiencia cardíaca	
	▪ Paro cardiorrespiratorio	
	▪ Aumento del pulso apical	
	▪ Circulación fetal persistente	
	▪ Embolismo por aire	
	▪ Retorno venoso pulmonar anómalo total	
	Sistema Gastrointestinal	▪ Distensión abdominal
		▪ Hemorragia
▪ Perforaciones intestinales		
▪ Vólvulo (contorsión anormal del intestino)		
▪ Infarto del intestino		
▪ Intolerancia de la alimentación		
▪ Insuficiencia hepática		

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



	<ul style="list-style-type: none">▪ Úlcera producida por estrés
SISTEMA Renal	<ul style="list-style-type: none">▪ Insuficiencia renal
	<ul style="list-style-type: none">▪ Hematuria
Sistema hematológico	<ul style="list-style-type: none">▪ Coagulopatía
	<ul style="list-style-type: none">▪ Trombocitopenia
	<ul style="list-style-type: none">▪ Coagulación intravascular diseminada
Sistema nervioso central	<ul style="list-style-type: none">▪ Convulsiones
	Reacción observada
SISTEMA CORPORAL	
Sistemas endocrino y metabólico	<ul style="list-style-type: none">▪ Hemorragia adrenal
	<ul style="list-style-type: none">▪ Secreción inadecuada de ADH
	<ul style="list-style-type: none">▪ Hiperfosfatemia
Sistema músculo-esquelético	<ul style="list-style-type: none">▪ Hernia inguinal
Efectos sistémicos	<ul style="list-style-type: none">▪ Fiebre
	<ul style="list-style-type: none">▪ Deterioro

Interacciones:

No informa

Vía de administración:

Intratraqueal

Dosificación y Grupo etario:

Posología y modo de administración

Producto destinado sólo para administración intratraqueal.

El beractant debe ser administrado por clínicos o bajo la supervisión de clínicos experimentados en intubación, manejo del ventilador y cuidado general de infantes prematuros.

Pueden ocurrir mejorías marcadas en la oxigenación durante los minutos de administración del beractant. Por consiguiente, son esenciales la observación y el control clínico cuidadoso y frecuente de la oxigenación sistémica, para evitar la hiperoxia.

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



Se recomienda la revisión de los materiales de instrucción audiovisual que describen la posología y los procedimientos de administración, antes de aplicar el beractant. Por requisición están disponibles estos materiales.

Posología

Cada dosis de beractant corresponde a 100 mg de fosfolípidos/Kg de peso al nacer (4 mL/Kg). La carta de dosificación del Beractant muestra la dosificación total para un rango de peso de los infantes al nacer.

carta de dosificación del beractant			
Peso (gramos)	Dosis total (mL)	Peso (gramos)	Dosis total (mL)
600 - 650	2,6	1301 - 1350	5,4
651 - 700	2,8	1351 - 1400	5,6
701 - 750	3,0	1401 - 1450	5,8
751 - 800	3,2	1451 - 1500	6,0
801 - 850	3,4	1501 - 1550	6,2
851 - 900	3,6	1551 - 1600	6,4
901 - 950	3,8	1601 - 1650	6,6
951 - 1000	4,0	1651 - 1700	6,8
1001 - 1050	4,2	1701 - 1750	7,0
1051 - 1100	4,4	1751 - 1800	7,2
1101 - 1150	4,6	1801 - 1850	7,4
1151 - 1200	4,8	1851 - 1900	7,6
1201 - 1250	5,0	1901 - 1950	7,8
1251 - 1300	5,2	1951 - 2000	8,0

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. 2018009540 emitido mediante Acta No. 03 de 2018, numeral 3.2.3.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de

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



continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CCDS 01101207
- Información para prescribir versión CCDS 01101207

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 03 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.3., 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 por 8mL contiene 200mg de Fosfatidilcolina Disaturada (88 a 124 mg)-Acidos Grasos Libres (11,2 a 28,0 mg)-Triglicéridos (4,0 a 14,0 mg) : Fosfolípidos Totales (25mg/mL)

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

Coadyuvante en la prevención y tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria del neonato prematuro (enfermedad de membrana hialina).

Contraindicaciones:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los componentes.

Advertencias

Beractant está previsto sólo para administración intratraqueal.

Beractant puede afectar rápidamente la oxigenación y el compliance pulmonar. Por consiguiente, su uso debe restringirse al ambiente clínico altamente supervisado donde haya disponibilidad inmediata de clínicos experimentados en intubación, manejo del ventilador y cuidado general del infante prematuro. Los infantes que reciben beractant deben ser controlados frecuentemente a

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



través de mediciones transcutáneas o arteriales del oxígeno sistémico y del dióxido de carbono.

Durante el procedimiento de dosificado, se han reportado episodios transitorios de bradicardia y reducida saturación de oxígeno.

Si ocurre esto, se debe suspender el procedimiento de dosificado e iniciar medidas adecuadas para aliviar la condición. Después de la estabilización del paciente se debe reiniciar el procedimiento de dosificación.

Precauciones

Generales

Pueden ocurrir transitoriamente después de la administración estertores y sonidos de respiración húmeda. No es necesaria la succión endotraqueal ni otra acción correctiva, a menos que haya signos bien definidos de obstrucción de las vías aéreas.

Se observó incrementada probabilidad de sepsis hospitalaria post-tratamiento, en los infantes tratados con beractant, en los estudios clínicos controlados (Tabla 3). El riesgo incrementado de sepsis entre los infantes tratados con beractant no estuvo asociado con incrementada mortalidad entre estos infantes. Los organismos desencadenantes fueron similares en los infantes tratados y en los tomados como control. No hubo diferencia significativa entre los grupos en la tasa de infecciones post-tratamiento además de la sepsis.

No se evaluó el uso del beractant en infantes menores de 600 g de peso al nacer o con peso al nacer mayor de 1.750 g, en los estudios controlados. No existe experiencia controlada con el uso del beractant en conjunción con terapias experimentales para el SIR (por ejemplo, alta frecuencia de ventilación u oxigenación extracorpórea de membrana).

No se dispone de información sobre los efectos de dosis diferentes a 100 mg de fosfolípidos/Kg, los efectos de más de 4 dosis, los efectos de un dosificado más frecuente de cada 6 horas, ni los efectos de la administración después de las primeras 48 horas de nacidos.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

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



Se administró beractant en dosis hasta de 500 mg de fosfolípidos/Kg/día vía subcutánea, a ratas recién nacidas, por 5 días. Las ratas se reprodujeron normalmente y no hubo efectos adversos observables en sus crías.

Los estudios de mutagenicidad fueron negativos. No se han efectuado estudios de carcinogenicidad con el beractant.

Reacciones adversas:
Reacciones adversas

Las experiencias adversas reportadas más usualmente estuvieron asociadas con el procedimiento de dosificado.

En los estudios clínicos controlados multidosis, cada dosis del beractant se dividió en 4 cuartos de dosis. Cada cuarto de dosis se instiló a través de un catéter insertado en el tubo endotraqueal, desconectando brevemente la sonda endotraqueal del ventilador. Ocurrió bradicardia transitoria con el 11,9% de las dosis. Se observó desaturación de oxígeno con el 9,8% de las dosis.

Ocurrieron otras reacciones durante el procedimiento de dosificado con menos del 1% de las dosis que incluyeron: reflujo por la sonda endotraqueal, palidez, vasoconstricción, hipotensión, bloqueo de la sonda endotraqueal, hipertensión, hipocapnia, hipercapnia y apnea. No ocurrieron muertes durante el procedimiento de dosificado y todas las reacciones se resolvieron con tratamiento sintomático.

Un estudio clínico comparó el régimen de administración de dividir la dosis en cuartos, como se anotó anteriormente, con la administración de dos mitades de la dosis, con interrupción de la ventilación, como se describió anteriormente y la administración de dos mitades de dosis, acompañada por el paso a través del catéter de una válvula de succión neonatal en la sonda endotraqueal, sin interrumpir la ventilación. Con la primera dosis se observó reflujo por la sonda endotraqueal, que fue significativamente menor en el grupo con el régimen del cuarto de dosis ($p = 0,007$) que en el grupo con ventilación ininterrumpida. Con la primera dosis hubo significativamente menos desaturación de oxígeno en el grupo con ventilación ininterrumpida ($p = 0,008$), que en el otro grupo que recibió dos mitades de la dosis. No hubo diferencias en estos eventos después

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



de la dosis subsecuente y tampoco se observaron diferencias en la frecuencia cardiaca después de algunas dosis.

La ocurrencia de enfermedades concomitantes, común en infantes prematuros, se evaluó en los estudios controlados. Las tasas en todos los estudios controlados aparecen en la tabla 3.

Tabla 3:

Todos los estudios controlados			
Evento simultáneo	Beractant (%)	Control (%)	Valor 'p' (*)
▪ Conducto arterioso evidente	46,9	47,1	0,814
▪ Hemorragia intracraneana	48,1	45,2	0,241
▪ Hemorragia intracraneana severa	24,1	23,3	0,693
▪ Fugas pulmonares de aire	10,9	24,7	<0,001
▪ Enfisema pulmonar intersticial	20,2	38,4	<0,001
▪ Enterocolitis necrosante	6,1	5,3	0,427
▪ Apnea	65,4	59,6	0,283
▪ Apnea severa	46,1	42,5	0,114
▪ Sepsis post-tratamiento	20,7	16,1	0,019
▪ Infección post-tratamiento	10,2	9,1	0,345
▪ Hemorragia pulmonar	7,2	5,3	0,166

(*) Valor 'p' comparando los grupos en los estudios controlados

Cuando se combinaron todos los estudios controlados, no hubo diferencia en la hemorragia intracraneana. No obstante, en uno de los estudios unidos de salvamento y en uno de los estudios multidos de prevención, la tasa de hemorragia intracraneana fue significativamente más alta en los pacientes con beractant que en los pacientes control (63,3% frente al 30,8%, $P = 0,001$ y 48,8% frente a 34,2%, $P = 0,047$, respectivamente). La tasa en un tratamiento IND, que involucró aproximadamente 8.100 infantes, fue inferior que la observada en los estudios controlados.

En los estudios clínicos controlados, no hubo efecto del beractant sobre los resultados de las pruebas usuales de laboratorio: recuento de leucocitos, valores del sodio, potasio, bilirrubina y creatinina en suero.



Se analizaron más de 4.300 muestras de suero, tomadas antes y después del tratamiento, de aproximadamente 1.500 pacientes, con el inmunoanálisis Western Blot para anticuerpos de las proteínas SP-B y SP-C asociadas al tensiactivo. No se detectaron anticuerpos IgG ni IgM.

Se sabe que ocurren otras complicaciones diferentes en infantes prematuros. Se reportaron las condiciones siguientes en los estudios clínicos controlados. Las tasas de las complicaciones no fueron diferentes en los infantes tratados ni en los controles y ninguna de las complicaciones se atribuyó al beractant.

Reacciones adversas	
	Reacción observada
SISTEMA CORPORAL	
Sistema respiratorio	▪ Consolidación pulmonar
	▪ Sangre de la sonda endotraqueal
	▪ Deterioro después del destete
	▪ Descompensación respiratoria
	▪ Estenosis subglótica
	▪ Diafragma paralizado
	▪ Insuficiencia respiratoria
SISTEMA cardiovascular	▪ Hipotensión
	▪ Hipertensión
	▪ Taquicardia
	▪ Taquicardia ventricular
	▪ Trombosis aórtica
	▪ Insuficiencia cardiaca
	▪ Paro cardiorrespiratorio
	▪ Aumento del pulso apical
	▪ Circulación fetal persistente
	▪ Embolismo por aire
	▪ Retorno venoso pulmonar anómalo total
Sistema Gastrointestinal	▪ Distensión abdominal
	▪ Hemorragia
	▪ Perforaciones intestinales
	▪ Vólvulo (contorsión anormal del intestino)
	▪ Infarto del intestino

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



	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Intolerancia de la alimentación ▪ Insuficiencia hepática ▪ Úlcera producida por estrés
SISTEMA Renal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Insuficiencia renal ▪ Hematuria
Sistema hematológico	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Coagulopatía ▪ Trombocitopenia ▪ Coagulación intravascular diseminada
Sistema nervioso central	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Convulsiones
SISTEMA CORPORAL	Reacción observada
Sistemas endocrino y metabólico	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hemorragia adrenal ▪ Secreción inadecuada de ADH ▪ Hiperfosfatemia
Sistema músculo-esquelético	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hernia inguinal
Efectos sistémicos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fiebre ▪ Deterioro

Interacciones:

No informa

Vía de administración:

Intratraqueal

Dosificación y Grupo etario:

Posología y modo de administración

Producto destinado sólo para administración intratraqueal.

El beractant debe ser administrado por clínicos o bajo la supervisión de clínicos experimentados en intubación, manejo del ventilador y cuidado general de infantes prematuros.

Pueden ocurrir mejorías marcadas en la oxigenación durante los minutos de administración del beractant. Por consiguiente, son esenciales la observación y

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



el control clínico cuidadoso y frecuente de la oxigenación sistémica, para evitar la hiperoxia.

Se recomienda la revisión de los materiales de instrucción audiovisual que describen la posología y los procedimientos de administración, antes de aplicar el beractant. Por requisición están disponibles estos materiales.

Posología

Cada dosis de beractant corresponde a 100 mg de fosfolípidos/Kg de peso al nacer (4 mL/Kg). La carta de dosificación del Beractant muestra la dosificación total para un rango de peso de los infantes al nacer.

carta de dosificación del beractant			
Peso (gramos)	Dosis total (mL)	Peso (gramos)	Dosis total (mL)
600 - 650	2,6	1301 - 1350	5,4
651 - 700	2,8	1351 - 1400	5,6
701 - 750	3,0	1401 - 1450	5,8
751 - 800	3,2	1451 - 1500	6,0
801 - 850	3,4	1501 - 1550	6,2
851 - 900	3,6	1551 - 1600	6,4
901 - 950	3,8	1601 - 1650	6,6
951 - 1000	4,0	1651 - 1700	6,8
1001 - 1050	4,2	1701 - 1750	7,0
1051 - 1100	4,4	1751 - 1800	7,2
1101 - 1150	4,6	1801 - 1850	7,4
1151 - 1200	4,8	1851 - 1900	7,6
1201 - 1250	5,0	1901 - 1950	7,8
1251 - 1300	5,2	1951 - 2000	8,0

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 16.7.0.0.N10

Acta No. 01 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 del riesgo, la Sala considera que los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión CCDS 01101207 y la información para prescribir versión CCDS 01101207 para el producto de la referencia.

3.6.14. GREEN VIII LYOPHILIZED 250 UI

Expediente : 20028525
Radicado : 20181089765 / 20181213595
Fecha : 17/10/2018
Interesado : Sociedad inversiones farmedicall
Fabricante : Green Croos Corporation

Composición: Cada vial contiene 250 UI de Factor VIII Antihemofílico

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para inyección

Indicaciones: Tratamiento de la hemofilia A con suministros de factor viii de coagulación de la sangre.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. Adminístrese con precaución durante el embarazo, úsese bajo estricta vigilancia médica. Palpitaciones o cianosis si la infusión es administrada muy rápido. Los pacientes deben observarse cercanamente para signos o síntomas de trombosis intravascular o coagulación por la inyección de una gran cantidad. No use si el precipitado se observa después de la reconstitución y ni en combinación con otras preparaciones. Úsese dentro de una hora de la reconstitución.

Precauciones y Advertencias:

Green-viii inj., preparado a partir de plasma humano y con base científica actual, el riesgo de virus de infección por virus transmitidos por la sangre u otros patógenos (teóricamente cjd) no puede ser completamente eliminado en consecuencia, se recomiendan las vacunas adecuadas, como la hepatitis a, etc con hemofilia o paciente con inmunodeficiencia y el médico debe controlar regularmente la posibilidad de

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



infección del paciente, además, como el riesgo de transmisión de infección viral no puede ser completamente eliminado debido al hecho de que la materia prima proviene del plasma humano, la explicación debe ser dado al paciente después de una revisión exhaustiva de la necesidad del uso, el uso mínimo debe ser considerado.

Precauciones Especiales

- a) pacientes con deficiencia de Iga (este producto puede causar anafilaxia en pacientes con anti-Iga)
- b) pacientes con anemia hemolítica o anemia por pérdida de sangre (la infección por parvovirus humano b19 puede ocurrir. en caso de infección b19, síntomas sistémicos críticos con fiebre y anemia aguda severa puede ocurrir.
- c) pacientes con incompetencia o inmunodeficiencia inmunológica (parvovirus humano b19) infección puede ocurrir. En caso de infección, puede producirse anemia continua).

Precauciones Generales

- d) el riesgo de hepatitis A Y B no se puede excluir. Los pacientes deben con enfermedad hepaticadeben ser controlados con un tratamiento adecuado.
- e) pueden aparecer síntomas anafilácticos. En consecuencia, se deben tomar precauciones antes de la próxima administración.
- f) los pacientes deben ser observados de cerca en busca de signos o síntomas de formación de inhibidores de la coagulación administración repetida.
- g) desde green-viii inj. Contiene fibrinógeno en su composición, la densidad del fibrinógeno podría ser extremadamente elevado.
- h) la anemia hemolítica puede ocurrir ocasionalmente cuando se administra a pacientes con tipo sangre A, B o AB
- i) el proceso de fraccionamiento de plasma actual no puede eliminar completamente o inactivar virus (humanos parvovirus b19, etc.). En consecuencia, existe la posibilidad de infección por virus de la administración de este producto. Se deben tomar precauciones especiales después de la administración.
- j) aunque se prepara un plan de seguridad para la prevención de la propagación de la infección, el riesgo de la infección no puede descartarse por completo ya que este producto se originó a partir de sangre humana. Esta debe ser explicada a los pacientes.

Reacciones Adversas:

Reacciones de hipersensibilidad, anafilaxia, shock

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



Interacciones:

Las interacciones con otras drogas no han sido evaluadas

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

- 1) Reconstituir green-viii inj. con agua para inyección 10 ml / 250 UI y 20 ml / 500 UI
- 2) Después de la reconstitución, inyecte 250 - 2,000 UI / 1-tiempo por vía intravenosa o por goteo-infusión.
- 3) La tasa de infusión no debe exceder los 5 ml / min.
- 4) Cada dosis se determina por el peso corporal, la edad y el estado de los pacientes

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: Folio 355-357

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018009544 emitido mediante Acta No. 08 de 2018, numeral 3.2.3.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica
- Inserto allegado bajo radicado No. 20181089765

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al Acta No. 08 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.4., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica con fines de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta no se da respuesta a algunos requerimientos de calidad y de laboratorios de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías y Productos Biológicos.

Acta No. 01 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

3.6.15. CONCENTRADO DE FACTOR VII

Expediente : 226838
Radicado : 20181205484
Fecha : 05/10/2018
Interesado : Baxalta Colombia SAS

Composición: Cada vial contiene 600IU de Factor VII

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a suspensión inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de trastornos hemorrágicos causados por la deficiencia congénita o adquirida del factor VII.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes del producto. Alergia conocida a la heparina o antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina.

Precauciones y advertencias:

Este producto no contiene factor vii activado y no debería emplearse en pacientes hemofílicos con inhibidores. · Se han documentado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, con los productos de factor vii. Asimismo, se han documentado reacciones de hipersensibilidad con factor vii nf. · debe informarse a los pacientes y/o sus cuidadores sobre los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad. Se les debe informar que suspendan inmediatamente el uso del medicamento y se pongan en contacto con su médico en caso de que se produzcan dichos síntomas. · En caso de shock, debe aplicarse los tratamientos médicos habituales para el shock. · Como un concentrado de factor vii derivado del plasma, el producto contiene otras proteínas humanas. · entre las medidas habituales para evitar infecciones por el uso de medicamentos preparados a base de sangre o plasma humano se incluyen la selección de donantes, el análisis de donaciones individuales y mezclas de plasmas para marcadores específicos de infección, así como la inclusión de pasos de fabricación eficaces para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados con sangre o plasma humano no puede excluirse por completo la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto incluye virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. · Las

Acta No. 01 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
(t) 2948700
www.invima.gov.co





medidas que se han tomado se consideran eficaces para los virus con cubierta, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC); y para los virus sin cubierta de la hepatitis a (VHA). · es posible que las medidas tomadas tengan un valor limitado frente a virus sin cubierta, como el parvovirus b19. · La infección por parvovirus b19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en individuos con inmunodeficiencia o eritropoyesis aumentada (p.ej., anemia hemolítica). · debería evaluarse la vacunación adecuada (hepatitis a y b) para los pacientes que reciban de forma regular/repetida productos de factor vii derivados de plasma humano. - se recomienda encarecidamente que cada vez que se le administre una dosis de factor VII NF a un paciente, se anote el nombre y el número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo con los lotes utilizados. · existe el riesgo de tromboembolia o coagulación INTRAVASCULAR diseminada cuando los pacientes son tratados con productos que contienen factor vii de la coagulación humana. Se ha documentado trombosis venosa cerebral, trombosis venosa profunda y tromboflebitis con el uso de factor VII NF. · EN los pacientes a quienes se les administre factor VII NF deben supervisarse estrechamente las señales y síntomas de coagulación intravascular diseminada o tromboembolia. · debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, debe realizarse una supervisión especialmente estrecha cuando se administre factor vii de la coagulación humana a pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca coronaria, pacientes con enfermedad hepática, pacientes perioperatorios, neonatos u otros pacientes en riesgo de presentar eventos tromboembólicos o coagulación intravascular diseminada. · En cada una de estas situaciones debe sopesarse el beneficio potencial del tratamiento con factor VII NF frente al riesgo de dichas complicaciones. · El tratamiento de reemplazo con factor vii humano (incluyendo el factor VII NF) puede dar lugar a la formación de anticuerpos circulantes inhibidores del factor vii. En caso de que se produzcan dichos inhibidores, se manifestarán como una respuesta clínica insuficiente. Precauciones: interferencia con pruebas de laboratorio al realizar pruebas de coagulación sensibles a la heparina en pacientes a quienes se les administran dosis elevadas de factor VII NF, debe tenerse en cuenta la heparina administradas con el producto

Reacciones adversas:

Reacciones adversas de los estudios clínicos

Las siguientes reacciones adversas fueron identificadas en un estudio clínico con 57 pacientes pediátricos y adultos con deficiencia congénita del factor VII a quienes se les administró Concentrado de Factor VII para el control de episodios de sangrado agudos, cubrimiento quirúrgico y para la profilaxis a largo plazo de episodios de

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



sangrado. En el transcurso de dicho estudio se registraron 8234 días de exposición al Concentrado de Factor VII.

Grupo de órganos y sistemas	Término preferido de MedDRA (Versión 16.1)	Frecuencia por paciente ^a	Relación de la frecuencia (Porcentaje)	Frecuencia por día de exposición ^b	Relación de la frecuencia (Porcentaje)
TRASTORNOS VASCULARES	Rubor	Común	1/57 (1,75%)	Rara	1/8234 (0,01%)
TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO	Erupción cutánea	Común	1/57 (1,75%)	Rara	1/8234 (0,01%)
TRASTORNOS GENERALES Y CONDICIONES DEL SITIO DE ADMINISTRACIÓN	Pirexia	Común	1/57 (1,75%)	Rara	1/8234 (0,01%)
	Dolor en el pecho	Común	1/57 (1,75%)	Rara	2/8234 (0,02%)
	Sensación anormal ^c	Común	1/57 (1,75%)	Rara	1/8234 (0,01%)

Leyenda: La frecuencias de los EAM se basan en la siguiente escala: Muy común ($\geq 1/10$); Común ($\geq 1/100 - < 1/10$), Poco común ($\geq 1/1,000 - < 1/100$), Raro ($\geq 1/10,000 - < 1/1,000$), Muy raro ($< 1/10,000$)

a. La frecuencia por paciente está basada en el número de pacientes que sufrió un evento adverso evaluado por un investigador como, al menos, posiblemente relacionado y considerado, al menos, como posiblemente asociado por Baxter Healthcare Corporation

b. La frecuencia por día de exposición está basada en el número de veces que se produce un evento adverso evaluado por un investigador como, al menos, posiblemente relacionado y considerado, al menos, como posiblemente asociado por Baxter Healthcare Corporation

c. Sensación anormal incluye el término citado literalmente como "confusión en la cabeza".

Reacciones adversas posteriores a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido documentadas en la experiencia posterior a la comercialización, citadas atendiendo al grupo de órganos y sistemas de meddra (versión 16.1), y luego por el término preferido en orden de gravedad, cuando sea viable.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: inhibición* del factor VII

* codificado bajo el término preferido de anticuerpo anti factor vii positivo en meddra

Trastornos del sistema inmune: reacción de hipersensibilidad

Trastornos psiquiátricos: estado de confusión, inquietud

Trastornos del sistema nervioso: trombosis venosa cerebral, mareo, disestesia, dolor de cabeza

Trastornos cardiacos: arritmia

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



Trastornos vasculares: trombosis venosa profunda, tromboflebitis superficial, hipotensión, sofocos

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: broncoespasmo, disnea

Trastornos gastrointestinales: náusea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: molestias en el pecho

Reacciones en esta clase de medicamentos

Las siguientes reacciones adversas han sido documentadas con otros concentrados de factor vii y concentrados de complejo de protrombina que contenían factor vii.

Accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, trombosis arterial, embolia pulmonar, coagulación intravascular diseminada, reacción anafiláctica, urticaria, vómito

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones con el Factor VII

Vía de administración:

Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

- Se recomienda iniciar el tratamiento bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de reemplazo con factores de la coagulación.
- La cantidad que se va a administrar y la frecuencia de la administración se establecerán siempre en función de la eficacia clínica en cada caso individual.
- Las necesidades individuales de dosis solamente pueden identificarse basándose en determinaciones periódicas de los niveles plasmáticos de factor VII y en la supervisión continua del estado clínico del paciente.
- El producto debe administrarse por vía intravenosa. Administrar lentamente la solución (sin superar los 2 mL/min).

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

Acta No. 01 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

- Inserto (CCDS 22920130305) versión Marzo de 2014.
- Información para prescripción (CCDS 22920130305) versión Marzo de 2014.
- Declaración sucinta Versión 1 para Colombia de Mayo del 2018

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, 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:

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de trastornos hemorrágicos causados por la deficiencia congénita o adquirida del factor VII.

Composición: Cada vial contiene 600IU de Factor VII

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a suspensión inyectable

Indicaciones:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes del producto. Alergia conocida a la heparina o antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina.

Precauciones y advertencias:

Este producto no contiene factor vii activado y no debería emplearse en pacientes hemofílicos con inhibidores. - Se han documentado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, con los productos de factor vii. Asimismo, se han documentado reacciones de hipersensibilidad con factor vii nf. - debe informarse a los pacientes y/o sus cuidadores sobre los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad. Se les debe informar que suspendan inmediatamente el uso del medicamento y se pongan en contacto con su médico en caso de que se produzcan dichos síntomas. - En caso de shock, debe aplicarse los tratamientos médicos habituales para el

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



shock. · Como un concentrado de factor vii derivado del plasma, el producto contiene otras proteínas humanas. · entre las medidas habituales para evitar infecciones por el uso de medicamentos preparados a base de sangre o plasma humano se incluyen la selección de donantes, el análisis de donaciones individuales y mezclas de plasmas para marcadores específicos de infección, así como la inclusión de pasos de fabricación eficaces para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados con sangre o plasma humano no puede excluirse por completo la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto incluye virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. · Las medidas que se han tomado se consideran eficaces para los virus con cubierta, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC); y para los virus sin cubierta de la hepatitis a (VHA). · es posible que las medidas tomadas tengan un valor limitado frente a virus sin cubierta, como el parvovirus b19. · La infección por parvovirus b19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en individuos con inmunodeficiencia o eritropoyesis aumentada (p.ej., anemia hemolítica). · debería evaluarse la vacunación adecuada (hepatitis a y b) para los pacientes que reciban de forma regular/repetida productos de factor vii derivados de plasma humano. · se recomienda encarecidamente que cada vez que se le administre una dosis de factor VII NF a un paciente, se anote el nombre y el número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo con los lotes utilizados. · existe el riesgo de tromboembolia o coagulación INTRAVASCULAR diseminada cuando los pacientes son tratados con productos que contienen factor vii de la coagulación humana. Se ha documentado trombosis venosa cerebral, trombosis venosa profunda y tromboflebitis con el uso de factor VII NF. · EN los pacientes a quienes se les administre factor VII NF deben supervisarse estrechamente las señales y síntomas de coagulación intravascular diseminada o tromboembolia. · debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, debe realizarse una supervisión especialmente estrecha cuando se administre factor vii de la coagulación humana a pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca coronaria, pacientes con enfermedad hepática, pacientes perioperatorios, neonatos u otros pacientes en riesgo de presentar eventos tromboembólicos o coagulación intravascular diseminada. · En cada una de estas situaciones debe sopesarse el beneficio potencial del tratamiento con factor VII NF frente al riesgo de dichas complicaciones. · El tratamiento de reemplazo con factor vii humano (incluyendo el factor VII NF) puede dar lugar a la formación de anticuerpos

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



circulantes inhibidores del factor vii. En caso de que se produzcan dichos inhibidores, se manifestarán como una respuesta clínica insuficiente. Precauciones: interferencia con pruebas de laboratorio al realizar pruebas de coagulación sensibles a la heparina en pacientes a quienes se les administran dosis elevadas de factor VII NF, debe tenerse en cuenta la heparina administradas con el producto

Reacciones adversas:

Reacciones adversas de los estudios clínicos

Las siguientes reacciones adversas fueron identificadas en un estudio clínico con 57 pacientes pediátricos y adultos con deficiencia congénita del factor VII a quienes se les administró Concentrado de Factor VII para el control de episodios de sangrado agudos, cubrimiento quirúrgico y para la profilaxis a largo plazo de episodios de sangrado. En el transcurso de dicho estudio se registraron 8234 días de exposición al Concentrado de Factor VII.

Grupo de órganos y sistemas	Término preferido de MedDRA (Versión 16.1)	Frecuencia por paciente ^a	Relación de la frecuencia (Porcentaje)	Frecuencia por día de exposición ^b	Relación de la frecuencia (Porcentaje)
TRASTORNOS VASCULARES	Rubor	Común	1/57 (1,75%)	Rara	1/8234 (0,01%)
TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO	Erupción cutánea	Común	1/57 (1,75%)	Rara	1/8234 (0,01%)
TRASTORNOS GENERALES Y CONDICIONES DEL SITIO DE ADMINISTRACIÓN	Pirexia	Común	1/57 (1,75%)	Rara	1/8234 (0,01%)
	Dolor en el pecho	Común	1/57 (1,75%)	Rara	2/8234 (0,02%)
	Sensación anormal ^c	Común	1/57 (1,75%)	Rara	1/8234 (0,01%)

Leyenda: La frecuencias de los EAM se basan en la siguiente escala: Muy común ($\geq 1/10$); Común ($\geq 1/100 - < 1/10$), Poco común ($\geq 1/1,000 - < 1/100$), Raro ($\geq 1/10,000 - < 1/1,000$), Muy raro ($< 1/10,000$)

a. La frecuencia por paciente está basada en el número de pacientes que sufrió un evento adverso evaluado por un investigador como, al menos, posiblemente relacionado y considerado, al menos, como posiblemente asociado por Baxter Healthcare Corporation

b. La frecuencia por día de exposición está basada en el número de veces que se produce un evento adverso evaluado por un investigador como, al menos, posiblemente relacionado y considerado, al menos, como posiblemente asociado por Baxter Healthcare Corporation

c. Sensación anormal incluye el término citado literalmente como “confusión en la cabeza”.



Reacciones adversas posteriores a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido documentadas en la experiencia posterior a la comercialización, citadas atendiendo al grupo de órganos y sistemas de meddra, y luego por el término preferido en orden de gravedad, cuando sea viable.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: inhibición* del factor VII

* codificado bajo el término preferido de anticuerpo anti factor vii positivo en meddra

Trastornos del sistema inmune: reacción de hipersensibilidad

Trastornos psiquiátricos: estado de confusión, inquietud

Trastornos del sistema nervioso: trombosis venosa cerebral, mareo, disestesia, dolor de cabeza

Trastornos cardiacos: arritmia

Trastornos vasculares: trombosis venosa profunda, tromboflebitis superficial, hipotensión, sofocos

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: broncoespasmo, disnea

Trastornos gastrointestinales: náusea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: molestias en el pecho

Reacciones en esta clase de medicamentos

Las siguientes reacciones adversas han sido documentadas con otros concentrados de factor vii y concentrados de complejo de protrombina que contenían factor vii.

Accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, trombosis arterial, embolia pulmonar, coagulación intravascular diseminada, reacción anafiláctica, urticaria, vómito

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones con el Factor VII

Vía de administración:

Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

- Se recomienda iniciar el tratamiento bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de reemplazo con factores de la coagulación.

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



- La cantidad que se va a administrar y la frecuencia de la administración se establecerán siempre en función de la eficacia clínica en cada caso individual.
- Las necesidades individuales de dosis solamente pueden identificarse basándose en determinaciones periódicas de los niveles plasmáticos de factor VII y en la supervisión continua del estado clínico del paciente.
- El producto debe administrarse por vía intravenosa. Administrar lentamente la solución (sin superar los 2 mL/min).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto (CCDS 22920130305) versión Marzo de 2014, la Información para prescripción (CCDS 22920130305) versión Marzo de 2014 y la Declaración sucinta Versión 1 para Colombia de Mayo del 2018.

Adicionalmente, en cuanto al plan de gestión del riesgo la Sala recomienda aprobar la versión 1.0 del producto concentrado de factor VII.

3.6.16. MAGNION 100U

Expediente : 20046297
Radicado : 2017163610 / 20181160000
Fecha : 10/08/2018
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S

Composición: Cada vial contiene 100U de Toxina Botulinica Tipo A

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado

Indicaciones: Oftalmología: Blefaroespasmos esenciales benignos o asociados a distonía, estrabismo o distonía focal. Tratamiento de líneas glabellares moderadas y severas. Tratamiento coadyuvante o alternativo en Parálisis cerebral, Espasticidad, Distonías y/o Mioclonias que cursen con fenómenos distónicos.

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



Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los ingredientes de la formulación de Magnion®.

- Pacientes con trastornos neuromusculares o de la unión neuromuscular (por ejemplo, Miastenia Gravis, Lambert-Eaton, Síndrome de Down, Esclerosis lateral amiotrófica). Estas enfermedades pueden ser exacerbadas por la actividad relajante muscular del fármaco.
- Pacientes con desordenes respiratorios severos.
Embarazo y lactancia.
- Pacientes con infecciones en el sitio de la inyección

Precauciones y advertencias:

Magnion® debe ser administrado por un profesional médico con la debida calificación y experiencia para su uso, siguiendo las dosis y frecuencia de administración recomendadas.

Embarazo: No se dispone de datos suficientes sobre el uso de la toxina botulínica en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción en animales con toxina botulínica han mostrado que existe toxicidad. Se desconoce el riesgo potencial en humanos, por lo tanto, no se recomienda el uso de Magnion® durante el embarazo.

Lactancia: Se desconoce si la toxina botulínica tipo A se excreta en la leche materna, por lo que no se recomienda el uso de Magnion® durante la lactancia.

Pediatría: Magnion® ha sido utilizado con éxito durante el tratamiento de la espasticidad asociada a parálisis cerebral en niños desde los 2 a los 10 años de edad. La dosis total administrada y la periodicidad del tratamiento, dependen de la evolución del cuadro clínico y del criterio médico. No se ha demostrado la eficacia y seguridad de la toxina botulínica tipo A en el tratamiento de blefaroespasma y líneas glabellares en menores de 18 años, por lo que no se recomienda el uso de Magnion® en la población adolescente y pediátrica, con este tipo de objetivo terapéutico.

Geriatría: Los estudios de Magnion® han sido en poblaciones adultas hasta los 75 años, en donde todos los pacientes independientemente de la edad han recibido la misma dosificación, sin embargo, se recomienda en este grupo de personas la menor dosis efectiva.

Oftalmología: En los tejidos blandos del párpado se puede producir equimosis fácilmente. Este efecto se reduce aplicando presión inmediata en el sitio de inyección.

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



Debido a la actividad anticolinérgica de la toxina botulínica tipo A, se deberá tener especial precaución cuando se decida tratar con Magnión® a pacientes con riesgo de Glaucoma de ángulo cerrado. El parpadeo reducido debido a la inyección de toxina botulínica tipo A en el músculo orbicular, puede conducir a lesión corneal. Se debe comprobar cuidadosamente la sensibilidad de la córnea en aquellos ojos que hayan sido operados previamente, para no inyectar en la región del párpado inferior y evitar el ectropión. Se debe verificar y tratar cualquier defecto epitelial en la zona. En presencia de alguno de estos casos, puede ser necesario el uso de gotas protectoras, pomadas, lentes de contacto blandos o el cierre del ojo mediante parches u otros medios.

La toxina botulínica tipo A puede producir posibles efectos de debilidad muscular remota al sitio de inyección. Los síntomas pueden incluir debilidad muscular, disfagia, neumonía por aspiración, trastornos del habla y depresión respiratoria. Estas reacciones pueden ser potencialmente fatales. Los pacientes que presenten alguno de estos síntomas después de la administración de Magnion® deben acudir de inmediato a un centro asistencial y consultar con un médico.

Pacientes con historia de trastornos neurológicos subyacentes, disfagia o aspiración, si requieren ser tratados con Magnion® debe ser bajo extrema precaución por un médico especialista y solo si los beneficios superan los riesgos.

Se han notificado raramente reacciones de hipersensibilidad graves y/o inmediatas que incluyen anafilaxia, enfermedad del suero, urticaria, edema de tejidos blandos y disnea con el uso de toxina botulínica tipo A. Algunas de estas reacciones se han descrito con el uso de toxina botulínica tipo A sola o junto con otros productos asociados a otras reacciones similares. Si se producen tales reacciones tras la aplicación de Magnion® se debe interrumpir el tratamiento e instituir una terapia médica apropiada.

Algunos pacientes tratados con dosis terapéuticas de toxina botulínica tipo A pueden experimentar debilidad muscular exagerada. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes, presentan un riesgo mayor de sufrir este tipo de reacciones adversas.

Se debe tener extrema precaución en la administración de Magnion® en pacientes con neuropatías motoras periféricas (esclerosis lateral amiotrófica) o en pacientes con trastornos de la transmisión neuromuscular (Miastenia Gravis, Eaton-Labert), ya que

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



este tipo de personas pueden tener una sensibilidad aumentada a la toxina botulínica tipo A, lo que puede dar lugar a debilidad muscular excesiva y por consiguiente presentan un riesgo aumentado de efectos sistémicos clínicamente significativos como disfagia o insuficiencia respiratoria grave, aun cuando se usen dosis terapéuticas usuales, por lo cual no se recomienda el uso de Magnion® en este tipo de pacientes.

Se debe tener precaución al administrar Magnion® cuando exista inflamación en el sitio de la inyección propuesto o cuando exista excesiva debilidad o atrofia en el músculo diana.

Las fluctuaciones del efecto clínico durante el uso repetido de la toxina botulínica tipo A pueden ser debidas a los distintos procedimientos de reconstitución del contenido del vial, intervalos de inyección, músculos inyectados y las variaciones propias de los valores de potencia derivados del método biológico empleado.

La formación de anticuerpos neutralizantes a la toxina botulínica tipo A, puede reducir la eficacia del tratamiento, ya que inactiva la actividad biológica de este principio activo. Los resultados de algunos estudios sugieren que las inyecciones de toxina botulínica tipo A a intervalos más frecuentes o en dosificaciones más altas, pueden tener un incremento en la incidencia de formación de anticuerpos.

Magnion® contiene albumina sérica humana. Cuando se administran medicamentos preparados a partir de suero o plasma, no se puede descartar completamente la posibilidad de enfermedades infecciosas causadas por la transmisión de agentes infecciosos. Para reducir el riesgo de transmisión de este tipo de entidades, se aplican controles estrictos en la selección de los donantes de sangre y de sus donaciones, tomando las precauciones necesarias y adecuadas, incluyendo procesos de inactivación de virus en los procesos de producción.

Como con cualquier otro tipo de inyección, se pueden producir lesiones asociadas al procedimiento de inoculación, como infección, dolor, inflamación, parestesia, hipoestesia, hinchazón, edema, eritema y/o hemorragia o hematoma localizados. El dolor asociado al pinchazo con la aguja y la ansiedad, puede dar lugar a respuestas vaso-vagales (síncope o hipotensión).

Se debe tener cuidado al realizar inyecciones de Magnion® cerca de estructuras anatómicas vulnerables.

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



No se puede predecir a priori el efecto de la toxina botulínica tipo A, sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinaria. Sus efectos solo se pueden evaluar después del tratamiento

Reacciones adversas:

- **Generales:** Se han reportado en muy raras ocasiones muertes atribuibles al uso de toxina botulínica, la gran mayoría de ellas asociadas a disfagia y/o broncoaspiración. En otras ocasiones se han presentado arritmias o infartos agudos del miocardio, sin que se haya podido establecer una verdadera relación de causalidad.

Los eventos adversos que principalmente se presentan son rash cutáneo, prurito o reacciones alérgicas, los cuales se hacen manifiestos durante la primera semana después de la aplicación de la toxina botulínica, y su duración es variable. La debilidad muscular local, puede estar asociada a la difusión del efecto farmacológico del producto.

- **Estrabismo:** Algunos músculos extraoculares adyacentes al sitio de la inyección, pueden verse afectados, causando ptosis o desviación vertical. La incidencia de este tipo de eventos que se ha reportado es de 15.7% y 16.9% respectivamente. Eventualmente la parálisis inducida por el tratamiento, puede asociarse a la presencia de visión borrosa o desorientación espacial, la cual requiere de la oclusión temporal del ojo afectado.

- **Blefaroespasmos:** Hasta en un 38% de los pacientes tratados con toxina botulínica por esta condición presentan un evento adverso. Los más frecuentes son ptosis, lagoftalmos u ojo seco, siendo leves en la mayoría de los casos.

- **Líneas glabellares:** En los estudios de Magnion® para el tratamiento de las líneas glabellares, se hallaron 28.4% de pacientes con eventos adversos asociados al tratamiento. Todos ellos fueron leves o moderados y no se halló ningún evento adverso serio. Los más frecuentes fueron infecciones en el sitio de la aplicación (7.5%) y desórdenes generales (4.5%).

Interacciones: No aplica

Vía de administración: Intramuscular

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



Dosificación y Grupo etario:

Las unidades de toxina botulínica no son intercambiables de un producto a otro.

- Pacientes de edad avanzada: No se requiere un ajuste específico de dosis para los pacientes de edad avanzada. La dosificación inicial debería comenzar por la menor dosis recomendada para cada indicación. Para inyecciones repetidas, se recomienda la menor dosis efectiva con el mayor intervalo entre inyecciones indicado clínicamente. Se debe tratar con precaución a pacientes de edad avanzada con antecedentes médicos significativos y medicación concomitante.
- Población pediátrica: No se ha demostrado la seguridad y eficacia de MAGNION en el tratamiento de cada indicación individual en niños y adolescentes menores de la edad que aparece a continuación:(No hay datos disponibles).

- Blefarospasmo/espasmo hemifacial 12 años
- Distonía cervical 12 años
- Espasticidad focal asociada con parálisis cerebral pediátrica 2 años
- Espasticidad de miembro superior e inferior secundaria a un ictus 18 años
- Migraña crónica 18 años
- Vejiga hiperactiva e Hiperactividad Neurogénica del Detrusor 18 años
- Hiperhidrosis primaria de la axila 12 años (experiencia limitada en adolescentes entre 12 y 17 años de edad)

En general no se han establecido los niveles de dosis óptimos válidos ni el número de puntos de inyección por músculo en todas las indicaciones. En estos casos, el médico preparará los regímenes individuales de tratamiento. Los niveles óptimos de dosis deben determinarse mediante titulación.

Espasticidad focal asociada con parálisis cerebral infantil

Aguja recomendada: Aguja estéril de 23-26 gauge / 0,60-0,45 mm

Guía de administración: Se administra la dosis dividida en dos inyecciones, una en la cabeza medial y otra en la lateral del músculo gastrocnemio (gemelos de la pantorrilla) afectado.

Dosis recomendada:

Hemiplejía: la dosis inicial recomendada es de 4 Unidades/kg de peso corporal en el miembro afectado.

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



Diplejía: la dosis inicial recomendada es de 6 Unidades/kg de peso corporal dividida entre los miembros afectados.

Dosis total máxima: 200 Unidades

Espasticidad de miembro superior secundaria a un ictus

Aguja recomendada: Aguja estéril de calibre 25, 27 ó 30. La longitud de la aguja se determinará en función de la profundidad y localización del músculo.

Guía de administración: Puede ser útil localizar la musculatura afectada mediante electromiografía o técnicas de neuroestimulación. La inyección del producto en múltiples puntos permitirá un contacto más uniforme entre MAGNION y las áreas musculares inervadas, lo cual es especialmente útil en los músculos de mayor tamaño.

Dosis recomendada: La dosis exacta y el número de puntos de inyección se ajustarán en cada caso de forma individual, según el tamaño, número y localización de los músculos afectados, de la gravedad de la espasticidad, de la presencia de debilidad muscular local y de la respuesta del paciente al tratamiento previo.

Dosis total máxima: En ensayos clínicos controlados y en abiertos no controlados, se administraron en cada sesión de tratamiento, dosis de entre 200 y 240 Unidades distribuidas entre los músculos seleccionados. No se debe reinyectar antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la última inyección.

Espasticidad de miembro inferior secundaria a un ictus

Aguja recomendada: Aguja estéril de calibre 25, 27 ó 30. La longitud de la aguja se determinará en función de la profundidad y localización del músculo.

Guía de administración: Puede ser útil localizar la musculatura afectada mediante electromiografía o técnicas de neuroestimulación. La inyección del producto en múltiples puntos permitirá un contacto más uniforme entre MAGNION y las áreas musculares inervadas, lo cual es especialmente útil en los músculos de mayor tamaño.

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



Dosis recomendada: La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de miembro inferior en adultos que afecta al tobillo es de 300 Unidades divididas entre 3 músculos.

Blefarospasmo/ Espasmo hemifacial

Aguja recomendada: Aguja estéril, de calibre 27-30/ 0,40-0,30 mm

Guía de administración: No se requiere guía electromiográfica.

Dosis recomendada: La dosis inicial recomendada es de 1,25-2,5 Unidades inyectada en – los músculos orbiculares del ojo medial y lateral del párpado superior y en el músculo orbicular del ojo lateral del párpado inferior. Si los espasmos interfieren con la visión también se pueden administrar inyecciones adicionales en la región de las cejas, en el músculo orbicular lateral y en la región facial superior.

Dosis total máxima: La dosis inicial no debe exceder las 25 Unidades por ojo. En el tratamiento del blefarospasmo la dosis total nunca debe exceder las 100 Unidades cada 12 semanas

Distonía cervical

Aguja recomendada: Aguja del tamaño apropiado (generalmente de calibre 25-30 / 0,50 – 0,30 mm).

Guía de administración: En ensayos clínicos, el tratamiento de la distonía cervical, generalmente implica la inyección de MAGNION en el músculo(s) esternocleidomastoideo, en el elevador de la escápula, escaleno, esplenio de la cabeza, semiespinal, largo del cuello y/o trapecio. Esta lista no es exhaustiva ya que cualquiera de los músculos responsables de controlar la posición de la cabeza puede estar implicado y por tanto requerir tratamiento. Para seleccionar la dosis adecuada, se debe tener en cuenta la masa muscular y el grado de hipertrofia o atrofia muscular. Los patrones de activación muscular pueden cambiar de forma espontánea en la distonía cervical sin que exista un cambio en la manifestación clínica de la distonía. En caso de existir alguna dificultad para aislar músculos individuales, las inyecciones se deben realizar con ayuda electromiográfica.

Dosis recomendada: No se deben inyectar más de 200 Unidades totales en la primera sesión de terapia, ajustando la dosis en las sesiones siguientes en función de la

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



respuesta inicial. Al igual que con cualquier tratamiento farmacológico, se debe iniciar el mismo con la dosis eficaz más baja en pacientes que no lo hayan recibido previamente. No se deben inyectar más de 50 Unidades en un solo punto. Tampoco se deben administrar más de 100 Unidades en el músculo esternocleidomastoideo. Para reducir al mínimo la incidencia de disfagia, no se debería inyectar el esternocleidomastoideo bilateralmente.

Dosis total máxima: No se debe exceder una dosis total de 300 Unidades en ninguna sesión. El número óptimo de puntos de inyección depende del tamaño del músculo. No se recomienda repetir el tratamiento en intervalos inferiores a 10 semanas.

Cefalea Tensional

Aguja recomendada: Aguja de calibre 30 gauge y 1,25 cm de largo

Guía de administración: La cefalea tensional debe diagnosticarse y MAGNION debe administrarse exclusivamente bajo la supervisión de los médicos expertos en el tratamiento de la cefalea tensional. Las inyecciones deben dividirse en siete zonas musculares específicas de la cabeza y el cuello, tal como se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesaria una aguja de 2,5 cm en la región del cuello para los pacientes con músculos del cuello sumamente gruesos. Con la excepción del músculo prócer, que debe inyectarse en un punto (línea media), se debe inyectar todos los músculos en ambos lados, administrándose la mitad del número de inyecciones en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello, y la otra mitad, en el derecho. Si existe una o varias localizaciones predominantes del dolor, pueden administrarse más inyecciones en uno o ambos lados, hasta en tres grupos específicos de músculos (occipital, temporal y trapecio).

Dosis recomendada: De 155 a 195 Unidades, administradas por vía intramuscular (IM), en inyecciones de 0,1 ml (5 Unidades), en 31 y hasta 39 puntos.

Vejiga hiperactiva

Aguja recomendada: Se puede utilizar un cistoscopio rígido o flexible. La aguja de la inyección debe rellenarse con aproximadamente 1 ml de MAGNION reconstituido antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar el aire.

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



Guía de administración: Antes de la inyección, puede utilizarse una instilación intravesical de anestésico local diluido (con o sin sedación) según la práctica del centro. Si se realiza una instilación con anestésico local, la vejiga debe vaciarse y enjuagarse con solución salina estéril antes de continuar con los siguientes pasos del procedimiento.

Se inyecta MAGNION reconstituido (100 Unidades/10 ml) en el músculo detrusor con ayuda de un cistoscopio rígido o flexible, evitando el trígono y la base. La vejiga debe instilarse con suficiente solución salina con el fin de alcanzar una visualización adecuada para las inyecciones, pero debe evitarse la sobredistensión.

Debe introducirse la aguja aproximadamente 2 mm en el detrusor y las 20 inyecciones, de 0,5 ml cada una (volumen total de 10 ml), deben administrarse con una distancia de en torno a 1 cm (ver el diagrama). En la inyección final, debe inyectarse aproximadamente 1 ml de solución salina estéril, de modo que se administre la dosis completa. Tras administrar las inyecciones, la solución salina empleada para la visualización de la pared de la vejiga no debe vaciarse para que los pacientes puedan probar su capacidad de vaciado antes de abandonar la clínica. Debe mantenerse al paciente en 12 observación durante al menos 30 minutos después de las inyecciones y hasta que se haya producido un vaciado espontáneo.

Dosis recomendada: La dosis recomendada es de 100 Unidades de MAGNION en inyecciones de 0,5 ml (5 Unidades) administradas en 20 puntos del detrusor.

Incontinencia urinaria debida a hiperactividad neurogénica del detrusor

Aguja recomendada: Se puede utilizar un cistoscopio rígido o flexible. La aguja de la inyección debe rellenarse con aproximadamente 1 ml de MAGNION reconstituido antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar el aire.

Guía de administración: Antes de la inyección, puede utilizarse una instilación intravesical de anestésico diluido (con o sin sedación) o bien anestesia general. Si se realiza una instilación con anestésico local, la vejiga debe vaciarse y enjuagarse con solución salina estéril antes de continuar con los siguientes pasos del procedimiento de inyección.

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



Se inyecta Magnion reconstituido (200 Unidades/30 ml) en el músculo detrusor con ayuda de un cistoscopio rígido o flexible, evitando el trígono y la base. La vejiga debe instilarse con suficiente solución salina para alcanzar una visualización adecuada para las inyecciones, pero debe evitarse la sobre distensión.

Debe introducirse la aguja aproximadamente 2 mm en el detrusor y las 30 inyecciones, de 1 ml cada una (volumen total de 30 ml), deben administrarse con una distancia de en torno a 1 cm (ver la figura más arriba). En la inyección final, debe inyectarse aproximadamente 1 ml 13 de solución salina estéril, de modo que se administre la dosis completa. Tras administrar las inyecciones, debe vaciarse la solución salina empleada para la visualización de la pared de la vejiga. Debe mantenerse al paciente en observación durante al menos 30 minutos después de las inyecciones.

Dosis recomendada: La dosis recomendada es de 200 Unidades de Magnion en inyecciones de 1 ml (aproximadamente 6,7 Unidades) administradas en 30 puntos del detrusor.

Hiperhidrosis focal de la axila y palmar

Aguja recomendada: Aguja estéril de calibre 30 gauge.

Guía de administración: El área hiperhidrótica se puede definir empleando técnicas estándar de tinción como por ejemplo el test de almidón-yodo de Minor.

Dosis recomendada: Se inyectan 50 Unidades de Magnion por vía intradérmica, repartidos equitativamente en distintos puntos del área hiperhidrótica de cada axila separados 1-2 cm entre sí.

Dosis total máxima: No se pueden recomendar dosis distintas a las 50 Unidades por axila. No se debe repetir el tratamiento en intervalos inferiores a 16 semanas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: Historia poscomercialización - PSUR

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta

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



al Auto No. 2018007523 emitido mediante Acta No. 01 de 2018, numeral 3.2.3.6 con el fin de 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.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017163610

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al Acta No. 01 de 2018 Segunda Parte SEMNNIMB, numeral 3.2.3.6., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica con fines de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta no se da respuesta a requerimientos de calidad lo cual no permite establecer un balance riesgo beneficio favorable.

3.6.17. VACUNA ADSORBIDA CONTRA EL TETANO

Expediente : 20046007
Radicado : 20181032653 / 20181165560
Fecha : 17/08/2018
Interesado : Laboratorios Delta S.A.S

Composición: Cada 0.5mL contiene 40UI de toxoide tetanico purificado concentrado no menos.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

Inmunización activa contra el tétanos. Indicado para la prevención del tétano en todas las edades.

Contraindicaciones:

La vacuna no debe aplicarse a personas con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna. Está contraindicada en estados febriles, procesos infecciosos y alérgicos agudos y enfermedades crónicas en fase de

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



descompensación. La ocurrencia de cualquier signo neurológico o síntomas después de una administración contraindica absolutamente su uso posterior. Se recomienda tener listo un medicamento apropiado para cualquier caso de reacción anafiláctica.

Precauciones y advertencias:

Advertencias la ocurrencia de una reacción de hipersensibilidad severa o neurológica después de una dosis previa es una contraindicación para el uso posterior de este producto. La administración de dosis de refuerzo más frecuentemente que las recomendadas, puede estar asociada con la incidencia incrementada y con la severidad de las reacciones. Las personas que han experimentado reacciones de hipersensibilidad del tipo arthus o temperatura corporal por encima de 39°C después de una dosis previa de toxoide tetánico, usualmente tienen niveles muy altos de antitoxina tetánica en suero y no se les debe suministrar incluso dosis de emergencia de toxoide tetánico con una frecuencia de más de 10 años, incluso si se presenta una herida mayor e infectada. La vacuna adsorbida del tétano no se debe administrar a individuos con trombocitopenia o que tengan algún desorden de coagulación, que puede contraindicar la inyección intramuscular, a menos que el beneficio potencial claramente supere el riesgo de la administración. Pacientes con la capacidad de respuesta inmune alterada, pueden tener una respuesta de anticuerpos reducida a los procedimientos de inmunización activa. Se debe tener cuidado especial para prevenir que la inyección no se aplique por vía intravenosa. Precauciones generales: 1. Antes de la administración de cualquier dosis de la vacuna, se debe consultar acerca del estado de salud reciente y el historial de inmunización del paciente que va a ser inmunizado, para determinar la existencia de cualquier contraindicación a la inmunización. 2. Cuando el paciente regrese para las siguientes dosis en serie, se debe consultar acerca de la ocurrencia de cualquier síntoma y/o señal de una reacción adversa después de una dosis previa. 3. Antes de la inyección de cualquier producto biológico, el médico debe tomar todas las precauciones conocidas para la prevención de cualquier tipo de reacción alérgica. Esto debe incluir: una revisión del historial del paciente respecto a posible sensibilidad, la disponibilidad inmediata de epinefrina 1:1000 y de otros agentes apropiados usados para el control inmediato de reacciones alérgicas. 4. Se debe usar una jeringa separada y una aguja estéril o una unidad desechable estéril para cada paciente individual, para prevenir la transmisión de hepatitis o de cualquier otro agente infeccioso de una persona a otra. 5. Agitar vigorosamente antes de retirar cada dosis para resuspender el contenido del vial. 6. Uso en embarazo: no se han realizado estudios de reproducción animal con este producto. No hay evidencia de que la vacuna adsorbida del tétano sea teratogénica. La vacuna adsorbida del tétano se debe administrar para inmunizar adecuadamente

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



las mujeres embarazadas ya que esta permite la protección en contra del tétano neonatal. Esperar hasta el segundo trimestre es una precaución razonable para minimizar cualquier riesgo teórico involucrado.

Reacciones adversas:

Reacciones locales como eritema, endurecimiento e hinchazón, son comunes después de la administración de toxoide tetánico. Tales reacciones locales son usualmente auto limitadas y no requieren terapia. Se pueden presentar nódulo, formación de absceso estéril o atrofia subcutánea, en el sitio de la inyección. También se pueden presentar reacciones sistémicas, tales como fiebre, escalofrío, mialgias y dolores de cabeza. Se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad del tipo Arthus en personas que tengan anticuerpos antitoxinas en suero muy altos, debido a inyecciones frecuentes de toxoide. Se han reportado complicaciones neurológicas tales como convulsiones, encefalopatía, y varias mono y polineuropatías, incluyendo el síndrome de Guillain - barré, después de la administración de preparaciones que contienen antígeno de tétano. Se han reportado después de la administración de preparaciones que contienen antígeno de tétano urticaria, eritema multiforme u otro eczema, artralgias y raramente, una reacción severa anafiláctica (es decir, urticaria con inflamación de la boca, dificultad para respirar, hipotensión o shock).

Interacciones:

Ninguna conocida

Vía de administración:

Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

El vial de la vacuna se debe agitar antes de su uso para homogenizar la suspensión. Se deben usar una jeringa y una aguja estéril para cada inyección.

Programa de inmunización: el curso de inmunización primario para individuos sin inmunizar de 7 años de edad o mayores, consiste de dos dosis o 0.5 ml cada 4 a 8 semanas seguido por una tercera dosis (refuerzo) de 0.5 ml, 6 a 12 meses después de la segunda dosis. La dosis de refuerzo es una parte integral del curso de inmunización primaria. Los individuos que no han completado la inmunización primaria en contra del Tétano, o quienes el historial de inmunización es desconocido o incierto, deben ser inmunizados con un producto que contenga toxoide de Tétano.

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



La TT se debe administrar al mismo tiempo de la BCG, sarampión, rubeola, paperas, polio (OPV e IPV), hepatitis B, Haemophilus influenzae tipo b, y vacunas de fiebre amarilla y suplemento de vitamina A.

Para la prevención de Tétano neonatal: es recomendada la inmunización antenatal para la prevención de Tétano neonatal en la madre inmunizada previamente. Una mujer embarazada inmunizada previamente que pueda dar a luz bajo circunstancias y/o ambientes no higiénicos, debe recibir dos dosis de preparación que contenga toxoide de Tétano antes de dar a luz (4 a 8 semanas de diferencia), preferiblemente durante los 2 últimos trimestres. Una mujer embarazada inmunizada incompletamente debe completar 3 series de dosis. Aquellas inmunizadas hace más de 10 años deben tener una dosis reforzada.

En la profilaxis del Tétano en el manejo de heridas: la necesidad para la inmunización activa con una preparación que contenga toxoide Tetánico, con o sin inmunización pasiva con TIG (Humano), depende de la condición de la herida y del historial de vacunación del paciente. La vacuna de toxoide Tetánica en conjunto con inmunoglobulina anti tetánica es recomendada para el manejo profiláctico de una herida contaminada en pacientes con estado de inmunización sin inmunizar, incierto, o incompleto.

Se debe realizar un intento completo para determinar si un paciente ha completado la inmunización primaria. Los individuos que no hayan completado la inmunización primaria contra el Tétano, y que tengan heridas que son menores y no contaminadas, deben recibir una dosis de refuerzo de una preparación que contenga toxoide Tetánico, solamente si no han recibido toxoide Tetánico dentro de los 10 años anteriores.

Para heridas propensas al Tétano (por ejemplo, heridas contaminadas con polvo, excrementos, tierra, y saliva; heridas de punción, avulsiones; y heridas que resultan por misiles, aplastamientos, quemaduras, congelamiento) es apropiado un refuerzo si el paciente no ha recibido una preparación que contenga toxoide Tetánico dentro de los 5 años anteriores. Si se administra una dosis de refuerzo antes de 10 años como parte del manejo de una herida, no se debe suministrar la siguiente dosis de refuerzo sino hasta 10 años después de esta. Personas infectadas con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH): las personas infectadas con VIH, asintomáticas y sintomáticas, deben ser inmunizadas con la vacuna adsorbida del Tétano de acuerdo a los programas estándar

Acta No. 01 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. 2018008839 emitido mediante Acta No. 06 de 2018, numeral 3.2.3.1 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181032653

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 08 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 del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada 0.5mL contiene 40UI de toxoide tetánico purificado concentrado no menos.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

Inmunización activa contra el tétanos. Indicado para la prevención del tétano en todas las edades.

Contraindicaciones:

La vacuna no debe aplicarse a personas con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna. Está contraindicada en estados febriles, procesos infecciosos y alérgicos agudos y enfermedades crónicas en fase de descompensación. La ocurrencia de cualquier signo neurológico o síntomas después de una administración contraindica absolutamente su uso posterior.

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



Se recomienda tener listo un medicamento apropiado para cualquier caso de reacción anafiláctica.

Precauciones y advertencias:

Advertencias la ocurrencia de una reacción de hipersensibilidad severa o neurológica después de una dosis previa es una contraindicación para el uso posterior de este producto. La administración de dosis de refuerzo más frecuentemente que las recomendadas, puede estar asociada con la incidencia incrementada y con la severidad de las reacciones. Las personas que han experimentado reacciones de hipersensibilidad del tipo arthus o temperatura corporal por encima de 39°C después de una dosis previa de toxoide tetánico, usualmente tienen niveles muy altos de antitoxina tetánica en suero y no se les debe suministrar incluso dosis de emergencia de toxoide tetánico con una frecuencia de más de 10 años, incluso si se presenta una herida mayor e infectada. La vacuna adsorbida del tétano no se debe administrar a individuos con trombocitopenia o que tengan algún desorden de coagulación, que puede contraindicar la inyección intramuscular, a menos que el beneficio potencial claramente supere el riesgo de la administración. Pacientes con la capacidad de respuesta inmune alterada, pueden tener una respuesta de anticuerpos reducida a los procedimientos de inmunización activa. Se debe tener cuidado especial para prevenir que la inyección no se aplique por vía intravenosa.

Precauciones generales: 1. Antes de la administración de cualquier dosis de la vacuna, se debe consultar acerca del estado de salud reciente y el historial de inmunización del paciente que va a ser inmunizado, para determinar la existencia de cualquier contraindicación a la inmunización. 2. Cuando el paciente regrese para las siguientes dosis en serie, se debe consultar acerca de la ocurrencia de cualquier síntoma y/o señal de una reacción adversa después de una dosis previa. 3. Antes de la inyección de cualquier producto biológico, el médico debe tomar todas las precauciones conocidas para la prevención de cualquier tipo de reacción alérgica. Esto debe incluir: una revisión del historial del paciente respecto a posible sensibilidad, la disponibilidad inmediata de epinefrina 1:1000 y de otros agentes apropiados usados para el control inmediato de reacciones alérgicas. 4. Se debe usar una jeringa separada y una aguja estéril o una unidad desechable estéril para cada paciente individual, para prevenir la transmisión de hepatitis o de cualquier otro agente infeccioso de una persona a otra. 5. Agitar vigorosamente antes de retirar cada dosis para resuspender el contenido del vial. 6. Uso en embarazo: no se han realizado estudios de reproducción animal con este producto. No hay evidencia de que la

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



vacuna adsorbida del tétano sea teratogénica. La vacuna adsorbida del tétano se debe administrar para inmunizar adecuadamente las mujeres embarazadas ya que esta permite la protección en contra del tétano neonatal. Esperar hasta el segundo trimestre es una precaución razonable para minimizar cualquier riesgo teórico involucrado.

Reacciones adversas:

Reacciones locales como eritema, endurecimiento e hinchazón, son comunes después de la administración de toxoide tetánico. Tales reacciones locales son usualmente auto limitadas y no requieren terapia. Se pueden presentar nódulo, formación de absceso estéril o atrofia subcutánea, en el sitio de la inyección. También se pueden presentar reacciones sistémicas, tales como fiebre, escalofrío, mialgias y dolores de cabeza. Se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad del tipo Arthus en personas que tengan anticuerpos antitoxinas en suero muy altos, debido a inyecciones frecuentes de toxoide. Se han reportado complicaciones neurológicas tales como convulsiones, encefalopatía, y varias mono y polineuropatías, incluyendo el síndrome de Guillain - barré, después de la administración de preparaciones que contienen antígeno de tétano. Se han reportado después de la administración de preparaciones que contienen antígeno de tétano urticaria, eritema multiforme u otro eczema, artralgias y raramente, una reacción severa anafiláctica (es decir, urticaria con inflamación de la boca, dificultad para respirar, hipotensión o shock).

Interacciones:

Ninguna conocida

Vía de administración:

Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

El vial de la vacuna se debe agitar antes de su uso para homogenizar la suspensión. Se deben usar una jeringa y una aguja estéril para cada inyección.

Programa de inmunización: el curso de inmunización primario para individuos sin inmunizar de 7 años de edad o mayores, consiste de dos dosis o 0.5 ml cada 4 a 8 semanas seguido por una tercera dosis (refuerzo) de 0.5 ml, 6 a 12 meses después de la segunda dosis. La dosis de refuerzo es una parte integral del

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



curso de inmunización primaria. Los individuos que no han completado la inmunización primaria en contra del Tétano, o quienes el historial de inmunización es desconocido o incierto, deben ser inmunizados con un producto que contenga toxoide de Tétano.

La TT se debe administrar al mismo tiempo de la BCG, sarampión, rubeola, paperas, polio (OPV e IPV), hepatitis B, Haemophilus influenzae tipo b, y vacunas de fiebre amarilla y suplemento de vitamina A.

Para la prevención de Tétano neonatal: es recomendada la inmunización antenatal para la prevención de Tétano neonatal en la madre inmunizada previamente. Una mujer embarazada inmunizada previamente que pueda dar a luz bajo circunstancias y/o ambientes no higiénicos, debe recibir dos dosis de preparación que contenga toxoide de Tétano antes de dar a luz (4 a 8 semanas de diferencia), preferiblemente durante los 2 últimos trimestres. Una mujer embarazada inmunizada incompletamente debe completar 3 series de dosis. Aquellas inmunizadas hace más de 10 años deben tener una dosis reforzada.

En la profilaxis del Tétano en el manejo de heridas: la necesidad para la inmunización activa con una preparación que contenga toxoide Tetánico, con o sin inmunización pasiva con TIG (Humano), depende de la condición de la herida y del historial de vacunación del paciente. La vacuna de toxoide Tetánica en conjunto con inmunoglobulina anti tetánica es recomendada para el manejo profiláctico de una herida contaminada en pacientes con estado de inmunización sin inmunizar, incierto, o incompleto.

Se debe realizar un intento completo para determinar si un paciente ha completado la inmunización primaria. Los individuos que no hayan completado la inmunización primaria contra el Tétano, y que tengan heridas que son menores y no contaminadas, deben recibir una dosis de refuerzo de una preparación que contenga toxoide Tetánico, solamente si no han recibido toxoide Tetánico dentro de los 10 años anteriores.

Para heridas propensas al Tétano (por ejemplo, heridas contaminadas con polvo, excrementos, tierra, y saliva; heridas de punción, avulsiones; y heridas que resultan por misiles, aplastamientos, quemaduras, congelamiento) es apropiado un refuerzo si el paciente no ha recibido una preparación que contenga toxoide Tetánico dentro de los 5 años anteriores. Si se administra una

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



dosis de refuerzo antes de 10 años como parte del manejo de una herida, no se debe suministrar la siguiente dosis de refuerzo sino hasta 10 años después de esta. Personas infectadas con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH): las personas infectadas con VIH, asintomáticas y sintomáticas, deben ser inmunizadas con la vacuna adsorbida del Tétano de acuerdo a los programas estándar

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 18.1.1.0.N10

La Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 20181032653.

Adicionalmente, se acepta plan de gestión de riesgos (PGR) versión 1,0, puesto que no se evidenció cambio en la información de seguridad del producto. Se recomienda continuar con la monitorización de los riesgos propuestos en el PGR.

**3.6.18. MEGALOTECT CP 10 mL
MEGALOTECT CP 50 mL**

Expediente : 20048121
Radicado : 20181081480 / 20181184905
Fecha : 11/09/2018
Interesado : Amarey Nova Medical S.A.
Fabricante : Biotest AG

Composición: Cada 10 ml contiene proteína de plasma humano 500 mg, de la cual inmunoglobulina g (igg)= 96% con anticuerpos contra citomegalovirus 1000 u* (*unidades de la preparación de referencia del instituto paul erlich).

Cada frasco contiene proteína de plasma humano 2500 mg, de la cual inmunoglobulina g (igg) \geq 96% con anticuerpos contra citomegalovirus 5000 u* (*unidades de la preparación de referencia del instituto paul erlich).

Forma Farmacéutica: Solución Concentrada Para Infusión

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



Indicaciones:

Profilaxis de las manifestaciones clínicas de la infección por citomegalovirus en pacientes sometidos a terapia inmunosupresora, particularmente en pacientes recipientes de trasplante.

Profilaxis y tratamiento de la infección por citomegalovirus en el embarazo.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas homólogas, especialmente en los casos muy raros de deficiencia de IGA combinada con anticuerpos anti IGA.

Precauciones y advertencias:

Ciertos efectos secundarios adversos graves pueden asociarse a la velocidad de infusión. Ya que el aumento de la velocidad de infusión se relaciona con una tendencia al incremento de efectos adversos, los pacientes deben supervisarse durante todo el período de infusión y debe prestarse atención a la aparición de síntomas de reacciones adversas.

Reacciones adversas específicas pueden ocurrir con mayor frecuencia en:

- velocidades de infusión rápidas,
- pacientes con deficiencia de inmunoglobulina parcial o completa (hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia) con o sin deficiencia de iga,
- pacientes que reciben inmunoglobulina humana por primera vez o en casos raros de cambio de preparación de inmunoglobulina, o tras una pausa prolongada del tratamiento.

Se han descrito casos de insuficiencia renal aguda en pacientes que han recibido terapia con inmunoglobulina intravenosa. La mayoría de dichos casos presentaban factores de riesgo reconocidos como anomalías previas de la función renal, diabetes, volumen reducido de la sangre circulante, obesidad, medicaciones renotóxicas concomitantes o edad superior a los 65 años.

En todos los pacientes la administración de inmunoglobulina intravenosa requiere:

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



- una absorción suficiente de fluidos antes de iniciar la infusión con inmunoglobulina
- supervisión de la producción de orina
- supervisión del nivel de creatinina sérica (indicador de la función renal)
- evitar la medicación concomitante con diuréticos del asa (especialmente agentes emictorios)

En caso de anomalía de la función renal, debe considerarse la interrupción del tratamiento con inmunoglobulina.

Aunque estos informes de anomalía de la función renal e insuficiencia renal aguda se han asociado al uso de muchos productos con inmunoglobulina con licencia, los productos que contienen sacarosa como estabilizante parecen desproporcionadamente implicados. Por tanto, en pacientes de alto riesgo debe considerarse la administración de productos de inmunoglobulina sin sacarosa. Megalotect cp no contiene sacarosa. Además, el producto debe administrarse a la menor velocidad de infusión posible.

Cuando se administran especialidades farmacéuticas fabricadas con sangre humana o plasma, no pueden excluirse totalmente enfermedades causadas por la transmisión de patógenos, incluidos aquellos cuya naturaleza no se conoce en la actualidad. Para reducir el riesgo de transmisión de material infeccioso, deben tomarse las siguientes medidas:

- selección de los donantes según criterios estrictos,
- pruebas de screening de donaciones individuales y pools de plasma para hbsag y anticuerpos anti vih y anti cmv,
- screening de pool de plasma para material genómico cmv.
- procedimientos de inactivación/eliminación durante el proceso de fabricación, validados con virus modelos. Dichos procedimientos se consideran eficaces con vih, cmv y vhb.

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



La inactivación/eliminación vírica puede tener un valor limitado con virus sin cubierta como vha o parvovirus b19.

Obsérvese la obligación de documentación según la legislación sobre transfusiones.

Conducción de vehículos y uso de maquinaria

No se tienen pruebas de que las inmunoglobulinas puedan afectar a la capacidad de conducir o usar maquinaria.

Embarazo y lactancia

La seguridad de esta especialidad farmacéutica durante el embarazo no se ha investigado en ensayos clínicos controlados, y por tanto debería administrarse a mujeres embarazadas y madres lactantes sólo tras una profunda evaluación de la relación beneficios/riesgos. La prolongada experiencia clínica con inmunoglobulinas no induce a esperar efectos secundarios durante el embarazo, sobre el feto o el neonato. Las inmunoglobulinas pasan a la leche materna y pueden contribuir a la transferencia de anticuerpos protectores al neonato.

Reacciones adversas:

Las verdaderas reacciones de hipersensibilidad son raras. Pueden ocurrir en los casos muy raros de deficiencia de IGA combinada con anticuerpos anti IGA.

La administración de inmunoglobulina puede causar en raras ocasiones una disminución de la tensión arterial con reacción anafiláctica (reacción de hipersensibilidad de tipo inmediato), incluso si el paciente no ha mostrado reacciones de hipersensibilidad en anteriores administraciones de inmunoglobulina.

A menudo pueden evitarse posibles complicaciones si se comprueba que:

- los pacientes no sean hipersensibles a la inmunoglobulina,
- el producto se administra lentamente (0,1 ml/kg peso corporal/hora),
- el paciente se supervisa atentamente durante todo el período de la infusión y se presta atención a la aparición de signos de efectos adversos. En especial, en los pacientes que reciben inmunoglobulina humana por primera vez, los que han sido

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



tratados hasta entonces con una preparación de inmunoglobulina distinta o tras una prolongada pausa de tratamiento, debe prestarse atención a la aparición de posibles efectos adversos durante toda la primera infusión y durante la primera hora siguiente. El resto de pacientes deben supervisarse durante al menos 20 minutos tras la administración.

En caso de efectos secundarios, debe reducirse la velocidad de infusión o interrumpirse la misma. El tratamiento adecuado depende de la naturaleza y la gravedad del efecto secundario. En caso de shock, deben seguirse las recomendaciones médicas actuales para el tratamiento del shock

Interacciones:

Por favor informe a su médico o farmacéutico si usted está tomando, o tomó recientemente cualquier otro medicamento incluyendo medicamentos obtenidos sin prescripción.

Nota: ningún otro producto puede adicionarse a la solución de megalotect cp, ya que cualquier cambio en la concentración de electrolitos o el nivel de ph puede causar que las proteínas se precipiten o se desnaturalicen.

Vacunas de virus vivos atenuados: la administración de inmunoglobulina puede afectar por un período de por lo me-nos 6 semanas y hasta por 3 meses la eficacia de las vacunas de virus vivos atenuados tales como sarampión, rubéola, paperas y varicela. Después de la administración de megalotect cp, debería transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de sarampión, este impedimento puede persistir por hasta 1 año. Por lo tanto los pacientes que reciben vacuna para sarampión deberían verificar su estado de anticuerpos.

Interferencia con los ensayos serológicosdespués de la inyección de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva en la sangre del paciente puede arrojar resultados positivos incorrectos en los ensayos serológicos.la transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitarios, por ejemplo a, b, d pueden interferir con algunos ensayos serológicos para aloanticuerpos de glóbulos rojos (por ejemplo, ensayo de coombs), recuento de reticulocitos y haptoglobina.

Vía de administración:

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



Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Megalotect cp se le suministra a usted por parte de su médico tratante. La dosis usual es de 1 ml por kg de peso corporal y por día.

Megalotect cp es una solución para infusión intravenosa (infusión en una vena). Debería llevarse a temperatura ambiente o corporal antes de su uso. Megalotect cp se infundirá a una tasa de infusión inicial de 0.08 ml por kg de peso corporal por hora durante los primeros 10 minutos. Si se tolera bien, la tasa de administración puede incrementarse gradualmente hasta un máximo de 0.8 ml por kg de peso corporal por hora por el resto de la infusión.

La administración debería iniciarse en el día del trasplante. En caso de trasplante de médula ósea puede también preverse una iniciación de profilaxis hasta 10 días antes del trasplante, particularmente en pacientes cmv seropositivos. Un total de por lo menos 6 dosis únicas a intervalos de 2 a 3 semanas debería suministrarse. Su médico le informará acerca de todas las infusiones adicionales necesarias.

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. 2018009599 emitido mediante Acta No. 08 de 2018, numeral 3.2.3.7 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con para continuar con la renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181081480

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 08 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.7., 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

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



concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio de los productos de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada 10 ml contiene proteína de plasma humano 500 mg, de la cual inmunoglobulina g (igg)= 96% con anticuerpos contra citomegalovirus 1000 u* (*unidades de la preparación de referencia del instituto paul erlich).

Cada frasco contiene proteína de plasma humano 2500 mg, de la cual inmunoglobulina g (igg) \geq 96% con anticuerpos contra citomegalovirus 5000 u* (*unidades de la preparación de referencia del instituto paul erlich).

Forma Farmacéutica: Solución Concentrada Para Infusión

Indicaciones:

Profilaxis de las manifestaciones clínicas de la infección por citomegalovirus en pacientes sometidos a terapia inmunosupresora, particularmente en pacientes recipientes de transplante.

Profilaxis y tratamiento de la infección por citomegalovirus en el embarazo.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas homólogas, especialmente en los casos muy raros de deficiencia de IGA combinada con anticuerpos anti IGA.

Precauciones y advertencias:

Ciertos efectos secundarios adversos graves pueden asociarse a la velocidad de infusión. Ya que el aumento de la velocidad de infusión se relaciona con una tendencia al incremento de efectos adversos, los pacientes deben supervisarse durante todo el período de infusión y debe prestarse atención a la aparición de síntomas de reacciones adversas.

Reacciones adversas específicas pueden ocurrir con mayor frecuencia en:

- velocidades de infusión rápidas,
- pacientes con deficiencia de inmunoglobulina parcial o completa (hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia) con o sin deficiencia de iga,

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



- **pacientes que reciben inmunoglobulina humana por primera vez o en casos raros de cambio de preparación de inmunoglobulina, o tras una pausa prolongada del tratamiento.**

Se han descrito casos de insuficiencia renal aguda en pacientes que han recibido terapia con inmunoglobulina intravenosa. La mayoría de dichos casos presentaban factores de riesgo reconocidos como anomalías previas de la función renal, diabetes, volumen reducido de la sangre circulante, obesidad, medicaciones renotóxicas concomitantes o edad superior a los 65 años.

En todos los pacientes la administración de inmunoglobulina intravenosa requiere:

- **una absorción suficiente de fluidos antes de iniciar la infusión con inmunoglobulina**
- **supervisión de la producción de orina**
- **supervisión del nivel de creatinina sérica (indicador de la función renal)**
- **evitar la medicación concomitante con diuréticos del asa (especialmente agentes emictorios)**

En caso de anomalía de la función renal, debe considerarse la interrupción del tratamiento con inmunoglobulina.

Aunque estos informes de anomalía de la función renal e insuficiencia renal aguda se han asociado al uso de muchos productos con inmunoglobulina con licencia, los productos que contienen sacarosa como estabilizante parecen desproporcionadamente implicados. Por tanto, en pacientes de alto riesgo debe considerarse la administración de productos de inmunoglobulina sin sacarosa. Megalotect cp no contiene sacarosa. Además, el producto debe administrarse a la menor velocidad de infusión posible.

Cuando se administran especialidades farmacéuticas fabricadas con sangre humana o plasma, no pueden excluirse totalmente enfermedades causadas por la transmisión de patógenos, incluidos aquellos cuya naturaleza no se conoce

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



en la actualidad. Para reducir el riesgo de transmisión de material infeccioso, deben tomarse las siguientes medidas:

- selección de los donantes según criterios estrictos,
- pruebas de screening de donaciones individuales y pools de plasma para hbsag y anticuerpos anti vih y anti cmv,
- screening de pool de plasma para material genómico cmv.
- procedimientos de inactivación/eliminación durante el proceso de fabricación, validados con virus modelos. Dichos procedimientos se consideran eficaces con vih, cmv y vhb.

La inactivación/eliminación vírica puede tener un valor limitado con virus sin cubierta como vha o parvovirus b19.

Obsérvese la obligación de documentación según la legislación sobre transfusiones.

Conducción de vehículos y uso de maquinaria

No se tienen pruebas de que las inmunoglobulinas puedan afectar a la capacidad de conducir o usar maquinaria.

Embarazo y lactancia

La seguridad de esta especialidad farmacéutica durante el embarazo no se ha investigado en ensayos clínicos controlados, y por tanto debería administrarse a mujeres embarazadas y madres lactantes sólo tras una profunda evaluación de la relación beneficios/riesgos. La prolongada experiencia clínica con inmunoglobulinas no induce a esperar efectos secundarios durante el embarazo, sobre el feto o el neonato. Las inmunoglobulinas pasan a la leche materna y pueden contribuir a la transferencia de anticuerpos protectores al neonato.

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



Reacciones adversas:

Las verdaderas reacciones de hipersensibilidad son raras. Pueden ocurrir en los casos muy raros de deficiencia de IGA combinada con anticuerpos anti IGA.

La administración de inmunoglobulina puede causar en raras ocasiones una disminución de la tensión arterial con reacción anafiláctica (reacción de hipersensibilidad de tipo inmediato), incluso si el paciente no ha mostrado reacciones de hipersensibilidad en anteriores administraciones de inmunoglobulina.

A menudo pueden evitarse posibles complicaciones si se comprueba que:

- los pacientes no sean hipersensibles a la inmunoglobulina,**
- el producto se administra lentamente (0,1 ml/kg peso corporal/hora),**
- el paciente se supervisa atentamente durante todo el período de la infusión y se presta atención a la aparición de signos de efectos adversos. En especial, en los pacientes que reciben inmunoglobulina humana por primera vez, los que han sido tratados hasta entonces con una preparación de inmunoglobulina distinta o tras una prolongada pausa de tratamiento, debe prestarse atención a la aparición de posibles efectos adversos durante toda la primera infusión y durante la primera hora siguiente. El resto de pacientes deben supervisarse durante al menos 20 minutos tras la administración.**

En caso de efectos secundarios, debe reducirse la velocidad de infusión o interrumpirse la misma. El tratamiento adecuado depende de la naturaleza y la gravedad del efecto secundario. En caso de shock, deben seguirse las recomendaciones médicas actuales para el tratamiento del shock

Interacciones:

Por favor informe a su médico o farmacéutico si usted está tomando, o tomó recientemente cualquier otro medicamento incluyendo medicamentos obtenidos sin prescripción.

Nota: ningún otro producto puede adicionarse a la solución de megalotect cp, ya que cualquier cambio en la concentración de electrolitos o el nivel de ph puede causar que las proteínas se precipiten o se desnaturalicen.

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



Vacunas de virus vivos atenuados: la administración de inmunoglobulina puede afectar por un período de por lo me-nos 6 semanas y hasta por 3 meses la eficacia de las vacunas de virus vivos atenuados tales como sarampión, rubéola, paperas y varicela. Después de la administración de megalotect cp, debería transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de sarampión, este impedimento puede persistir por hasta 1 año. Por lo tanto los pacientes que reciben vacuna para sarampión deberían verificar su estado de anticuerpos.

Interferencia con los ensayos serológicos después de la inyección de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva en la sangre del paciente puede arrojar resultados positivos incorrectos en los ensayos serológicos. la transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitarios, por ejemplo a, b, d pueden interferir con algunos ensayos serológicos para aloanticuerpos de glóbulos rojos (por ejemplo, ensayo de coombs), recuento de reticulocitos y haptoglobina.

**Vía de administración:
Intravenosa**

Dosificación y Grupo etario:

Megalotect cp se le suministra a usted por parte de su médico tratante. La dosis usual es de 1 ml por kg de peso corporal y por día.

Megalotect cp es una solución para infusión intravenosa (infusión en una vena). Debería llevarse a temperatura ambiente o corporal antes de su uso. Megalotect cp se infundirá a una tasa de infusión inicial de 0.08 ml por kg de peso corporal por hora durante los primeros 10 minutos. Si se tolera bien, la tasa de administración puede incrementarse gradualmente hasta un máximo de 0.8 ml por kg de peso corporal por hora por el resto de la infusión.

La administración debería iniciarse en el día del trasplante. En caso de trasplante de médula ósea puede también preverse una iniciación de profilaxis hasta 10 días antes del trasplante, particularmente en pacientes cmv seropositivos. Un total de por lo menos 6 dosis únicas a intervalos de 2 a 3 semanas debería suministrarse. Su médico le informará acerca de todas las infusiones adicionales necesarias.

Acta No. 01 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

Norma farmacológica: 18.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 20181081480 para el producto de la referencia.

La Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos del laboratorio de Microbiología de Productos Farmacéuticos en cuanto a allegar junto con la solicitud del registro sanitario, la metodología de la prueba de Pirógenos descrita paso a paso, donde se evidencien reactivos, insumos, equipos, peso de conejos, el volumen a inocular del producto terminado (polvo) por kg de peso de conejo, si se inocular el producto puro o diluido, de ser diluido especificar cuál es la dilución

3.6.19. NEURONOX® 100 UI

Expediente : 20049559
Radicado : 20181096862 / 20181187713
Fecha : 14/09/2018
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A
Fabricante : Medytonx Inc.

Composición: Cada vial contiene 100UI de Toxina Botulínica Tipo A Purificada Del Clostridium Botulinum (Cepa Hall)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías:

Oftalmología: Blefaroespasmos esenciales benignos o asociados a distonía, estrabismo y distonía focal.

Neurología: Coadyuvante o alternativo en parálisis cerebral, tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales, espasticidad, distonías, mioclonías que cursen con fenómenos distónicos, espasmo hemifacial, cefalea tensional, torticolis

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



espasmódica.

Urología: Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga.

Otorrinolaringología: Temblor palatal esencial, disfonía espasmódica.

Dermatología: Hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales.

Traumatología/ortopedia: Coadyuvante en padecimientos espásticos, de cuello y espina dorsal asociado a contracturas patológicas que no han respondido a ninguna otra medida terapéutica.

Bruxismo temporo – maxilar.

Proctología: Fisura anal.

Gastroenterología: Acalasia en casos de que no pueda hacerse dilatación neumática o cirugía.

Tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales.

Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica

Contraindicaciones:

Neuronox® está contraindicado en individuos con hipersensibilidad conocida a la toxina botulínica tipo A o a cualquiera de sus excipientes, en presencia de miastenia gravis o síndrome de Lambert-Eaton, en presencia de infección en el sitio (o sitios) de inyección propuesto(s).

Neuronox® en el tratamiento de la hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga, disfunción de la vejiga, está también contraindicado en pacientes con infección del tracto urinario y en pacientes con retención urinaria aguda quienes no se realizan rutinariamente limpieza con auto-cateterización intermitente (CIC).

Precauciones y Advertencias:

Como el ingrediente activo del Neuronox® es la Toxina Botulínica Tipo A de Clostridium botulinum (neurotoxina derivada del Clostridium botulinum), la dosis y la frecuencia de administración recomendadas deben observarse con total precaución.

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



La seguridad y el uso efectivo de Neuronox® depende del correcto almacenamiento del producto, de la selección de una correcta dosis, y de la ejecución de técnicas apropiadas de reconstitución y aplicación de técnicas de administración.

Los médicos que administren Neuronox® deben conocer la anatomía neuromuscular del área involucrada, así como las alteraciones anatómicas causadas por procedimientos quirúrgicos previos. Deben evitarse las inyecciones de Neuronox® en estructuras anatómicas vulnerables.

Se requiere el conocimiento de las técnicas electromiográficas estándares para la administración del Neuronox®. No deben excederse ni la dosis ni la frecuencia de administración recomendadas para Neuronox®.

Debe tenerse precaución cuando Neuronox® se utiliza en presencia de inflamación en el sitio de inyección propuesto o cuando existe debilidad o atrofia excesiva en el músculo objetivo.

Como se espera con cualquier procedimiento que involucra inyecciones, se han reportado eventos de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematoma asociado con la inyección de toxina botulínica, incluyendo Neuronox®. Igualmente, el dolor y/o la ansiedad asociados con la aguja han resultado en respuesta vasovagal, incluyendo hipotensión sintomática temporal y síncope.

El Neuronox® debe ser administrado cuidadosamente en pacientes que estén bajo tratamiento con relajantes musculares (espectinomicina HCl, baclofeno, etc.), aminoglicósidos (sulfato de gentamicina, sulfato de neomicina, etc.), antibióticos polipéptidos (sulfato de polimixina B, etc.), antibióticos a base de tetraciclina, antibióticos a base de lincomicina (lincosamidas), agentes anticolinérgicos (butilbromuro de escopolamina, trihexifenidilo HCl, etc.), benzodiazepinas y medicamentos similares (diazepam, etizolam, etc.), medicamentos a base de benzamida (trapiada HCl, sulpirida, etc.). Se puede aumentar la relajación muscular o se puede aumentar el riesgo de disfagia.

En algunos casos, se puede observar el efecto de la toxina botulínica, incluyendo Neuronox®, más allá del sitio de inyección. Se han reportado síntomas consistentes con el mecanismo de acción de la toxina botulínica, algunas horas o semanas

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



posteriores a la inyección, incluyendo: astenia, debilidad muscular general, diplopía, ptosis, disfagia, disartria, debilidad facial, dificultad para hablar y deglutir, constipación, incontinencia urinaria, neumonía por aspiración y dificultad respiratoria. Estas reacciones pueden ser factores que atenten contra la vida, aunque también pueden ocurrir en pacientes con enfermedades de base y co-morbilidades que pudieran hacerlos susceptibles a sufrir dichos síntomas y en pacientes tratados contra la espasticidad y otras condiciones, a los que se les han administrado altas dosis. Los pacientes (o sus cuidadores) deben ser advertidos de que deben buscar ayuda médica inmediata, en caso de presentarse alguna alteración en la deglución, el habla, la respiración o alguna otra condición asociada al uso de Neuronox®.

Eventos adversos serios, incluyendo resultados fatales, fueron reportados en pacientes que utilizaron otras toxinas botulínicas, cuando se inyectaron directamente en las glándulas salivares, región orofaríngea, esófago y estómago. No se han establecido la seguridad y eficacia para las indicaciones relacionadas con estos sitios de inyección. Algunos pacientes mostraron disfagia preexistente o debilidad significativa. El neumotórax asociado al proceso de inyección fue reportado luego de la administración de toxina botulínica cerca al tórax. Debe tenerse precaución cuando el Neuronox® es inyectado cerca a los pulmones, especialmente en los ápices. No se han comprobado aún, ni la seguridad ni la eficacia de Neuronox® para el tratamiento de blefaroespasmos, espasmo hemifacial y distonía cervical idiopática en niños menores de 12 años. No se han evaluado aún, ni la seguridad ni la eficacia de Neuronox® para el tratamiento de hiperhidrosis primaria de axila en niños menores de 18 años.

La disminución del parpadeo, luego de la inyección de toxina botulínica en el músculo orbicular, puede resultar en exposición de la córnea, defecto epitelial persistente y úlceras de la córnea, especialmente en pacientes con desórdenes del nervio craneal VII. Se debe realizar un examen meticuloso de la sensación de la córnea en ojos con cirugías previas; la inyección en el área del párpado inferior no debe aplicarse para evitar ectropión; y debe administrarse un tratamiento efectivo para cualquier defecto epitelial, incluyendo gotas para protección ocular, ungüentos, lentes de contacto, geles o cobertura del ojo con gasa u otros medios. Debido a la actividad anticolinérgica de la toxina botulínica, se debe tener precaución durante el tratamiento a pacientes con riesgo de glaucoma por el cierre angular, incluyendo pacientes con ángulos anatómicamente estrechos.

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



El tratamiento con toxina botulínica, no es eficaz para el estrabismo paralítico crónico, excepto para reducir la contractura del antagonista en conjunto con la reparación quirúrgica. Además, todavía existen dudas con la eficacia de la terapia con la toxina botulínica en desviaciones de más de 50 dioptrías de prisma, en estrabismo restrictivo, en el síndrome de Duane con debilidad del recto lateral y en el estrabismo secundario, causado por excesiva resección quirúrgica del antagonista. Es posible que se requieran varias inyecciones a lo largo del tiempo, para incrementar la eficacia. Durante la administración de otra toxina botulínica para el tratamiento del estrabismo, se presentaron varios casos de hemorragia retrobulbar, comprometiendo la circulación retinal, debido a la penetración de la aguja en la órbita. También se ha presentado la penetración del globo ocular con agujas. Es necesario realizar una oftalmoscopia, para poder diagnosticar apropiadamente esta condición. Luego de inducir la parálisis en los músculos extraoculares, se puede presentar desorientación espacial, visión doble o desequilibrio postural. Estos síntomas pueden mejorar cubriendo el ojo afectado.

En raras ocasiones, se han reportado reacciones serias y/o inmediatas de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia y enfermedad del suero, pero se han reportado algunas otras manifestaciones de hipersensibilidad como sarpullido, edema de tejidos blandos y disnea, luego del uso de toxina botulínica, ya sea como medicamento único o en combinación con productos asociados a reacciones similares. En caso de una reacción similar, no se deben aplicar inyecciones adicionales y debe implementarse inmediatamente una terapia médica apropiada. Se reportó un caso fatal de anafilaxia asociado a la inyección de toxina botulínica diluida inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. No se ha determinado la causalidad de la toxina botulínica, de la lidocaína o de ambos.

Las personas con enfermedades neuropáticas del sistema nervioso periférico (como la esclerosis lateral amiotrófica o la neuropatía motora) o trastornos de las uniones neuromusculares (como la miastenia gravis o el síndrome de Lambert-Eaton), pueden estar en mayor riesgo de experimentar efectos sistémicos clínicamente significativos, incluyendo disfagia grave y compromiso respiratorio, por dosis típicas de toxina botulínica. La literatura médica publicada sobre inyección de otras toxinas botulínicas indica muy pocos casos de administración de toxina botulínica en pacientes con enfermedades neuromusculares conocidas o desconocidas, en las que los pacientes muestran extrema sensibilidad a los efectos sistémicos de las dosis clínicas típicas. En algunos de esos casos, la disfagia tuvo una duración de varios meses y dicha condición requirió la colocación de un tubo de alimentación gástrica. Al ser expuestos

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



a dosis sumamente elevadas, los pacientes con trastornos neurológicos (como parálisis cerebral pediátrica o espasticidad del adulto) también pueden llegar a presentar un aumento del riesgo de efectos sistémicos clínicamente significativos.

La disfagia es un evento adverso frecuentemente reportado, luego de tratar pacientes con distonía cervical, con todos los tipos de toxinas botulínicas. Se deberá informar a los pacientes con distonía cervical sobre la posibilidad de experimentar disfagia que puede ser leve, pero podría ser grave. En esos pacientes, existen pocos reportes de casos de disfagia grave, suficientes para justificar la inserción de un tubo de alimentación gástrica. Puede que la disfagia persista por dos a tres semanas después de la inyección, pero se ha reportado una duración de hasta 5 meses después de la inyección. Existen pocos reportes de casos en los que, luego de presentarse un diagnóstico de disfagia, el paciente haya desarrollado neumonía por aspiración y finalmente muriera. Las inyecciones en el músculo elevador de la escápula pueden asociarse a un riesgo aumentado de infección de las vías aéreas y disfagia. Al mismo tiempo, la disfagia ha resultado en una menor ingestión de comida sólida y líquidos y con esto, en la pérdida de peso y deshidratación. Estos pacientes con disfagia subclínica pueden tener un mayor riesgo de sufrir disfagia severa luego de la inyección de toxina botulínica. Limitar la dosis inyectada en ambos músculos esternocleidomastoideos a menos de 100 U puede reducir la incidencia de disfagia. Se ha reportado que los pacientes con menos masa muscular en el cuello o los pacientes que reciben inyecciones bilaterales en los esternocleidomastoideos presentan mayor riesgo de disfagia. La disfagia es atribuible a la difusión localizada de la toxina a la musculatura esofágica. Se deberá aconsejar a los pacientes o cuidadores que busquen atención médica inmediata, en caso de presentar trastornos de la deglución, del habla o de tipo respiratorio.

Han existido muy pocos informes de eventos adversos que afecten el sistema cardiovascular, incluyendo arritmia y ataque cardíaco; algunos de ellos con consecuencias fatales. Algunos de estos pacientes muestran un riesgo cardíaco preexistente o enfermedad cardiovascular. La relación exacta de estos eventos con la inyección de toxina botulínica no ha sido establecida. Debe tenerse precaución cuando se administre el producto a pacientes con alguna enfermedad cardiovascular preexistente.

En pacientes con compromiso de la función respiratoria y que han sido tratados con otra toxina botulínica para la espasticidad de miembros superiores, se presentaron informes de disminución de la función pulmonar e infección del tracto respiratorio

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



superior y bronquitis. En pacientes con hiperactividad del detrusor, asociada con alguna condición neurológica tratada con toxina botulínica, se reportó una disminución de la función pulmonar.

Se han reportado crisis convulsivas nuevas o recurrentes, generalmente en pacientes susceptibles a presentar esta clase de eventos, aunque su relación exacta con la inyección de toxina botulínica sigue siendo desconocida.

El uso de toxina botulínica para el tratamiento de la espasticidad focal solamente ha sido estudiado en asociación con los regímenes de atención usuales y no pretende reemplazar dichas opciones de tratamiento. La toxina botulínica probablemente no es eficiente para mejorar el rango de movimiento de articulaciones con una contractura fija. La toxina botulínica no debe ser usada para el tratamiento de la espasticidad focal en extremidades inferiores o en pacientes luego de un ataque cerebrovascular, si no se espera que la reducción del tono muscular mejore la función (marcha) o los síntomas (alivio del dolor). Se debe tener precaución cuando se use la toxina botulínica para el tratamiento de pacientes con espasticidad causada por un ataque cerebrovascular, ya que existe un mayor riesgo de caída. El tratamiento con toxina botulínica debe ser iniciado en pacientes ancianos con antecedentes de ataque cerebrovascular y co-morbilidades significativas, solamente cuando se espere que los beneficios superen los posibles riesgos. En raras ocasiones, se han presentado reportes espontáneos de muerte, ocasionalmente asociados a neumonía por aspiración, en niños con parálisis cerebral severa, luego de un tratamiento con toxina botulínica. Se debe tener precaución cuando se traten pacientes pediátricos con debilidad neurológica significativa, disfagia o historia reciente de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar.

En pacientes con distonía espasmódica, que deban ser sometidos a cirugía electiva con anestesia general, debe evitarse el tratamiento con toxina botulínica, dado que dicha toxina relaja las cuerdas vocales e incrementa potencialmente, el riesgo de aspiración perioperatoria. Se recomienda que este procedimiento lo realicen médicos experimentados y en instalaciones debidamente preparadas para el manejo de posibles complicaciones.

En pacientes con hiperhidrosis primaria de axila, se deben evaluar posibles causas de hiperhidrosis secundaria, con el fin de evitar el tratamiento sintomático sin haber hecho un diagnóstico exacto o haber sido tratada la causa subyacente.

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



En pacientes con hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga, tratados con toxina botulínica, se deben tomar todas las precauciones para realizar una cistoscopia. A los pacientes sin cateterismo, se les debe evaluar la orina residual luego de hacer micción, dos semanas después del tratamiento y en forma periódica de ahí en adelante, hasta alcanzar 12 semanas. A los pacientes se les debe indicar que consulten al médico, en caso de presentar dificultades urinarias, ya que pueden necesitar cateterismo. Debido al riesgo de retención urinaria, solamente deben ser considerados para el tratamiento, los pacientes que estén dispuestos o sean aptos para iniciar la cateterización post-tratamiento, en caso de ser necesario. Los pacientes con hiperactividad neurogénica del músculo detrusor pueden presentar disreflexia autonómica asociada al procedimiento y esta condición puede requerir terapia médica inmediata.

Debe tenerse precaución cuando se utilice toxina botulínica en pacientes con inflamación en el sitio de inyección, asimetría facial pronunciada, ptosis, dermatocalasis excesiva, cicatrices dérmicas profundas, piel sebácea gruesa o imposibilidad de disminuir significativamente las líneas glabellares, con estiramiento físico.

A pesar de que los factores que predisponen la formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina botulínica no han sido bien caracterizados, se sabe que dichos factores pueden reducir la efectividad del tratamiento con Neuronox®, inhibiendo la actividad biológica de la toxina. La posibilidad de formación de anticuerpos puede ser minimizada inyectando las menores dosis efectivas, debidamente administradas con el intervalo más alto posible, entre una inyección y otra.

Neuronox® contiene albúmina sérica humana, un derivado de la sangre o el suero humano. La transmisión de enfermedades infecciosas por medio de agentes infecciosos no debe ser excluida totalmente; sin embargo, y teniendo en cuenta la apropiada selección del donante y el proceso de manufactura del producto, existe un riesgo extremadamente bajo de transmisión de enfermedades virales.

Reacciones Adversas:

En general, las reacciones adversas se observan durante la primera semana luego de la inyección. A pesar de que son reacciones generalmente temporales, pueden durar varios meses (o incluso más tiempo).

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



El dolor relacionado con la aguja, trastornos del sistema nervioso, paresia facial, trastornos oculares, ptosis del párpado, ansiedad, pueden resultar en respuestas vasovagales (incluyendo, por ejemplo, síncope, hipotensión), que pueden requerir tratamiento médico adecuado.

Tanto el dolor local, como la infección, inflamación, sensibilidad, hinchazón, eritema, y/o sangrado/moretos en el sitio de aplicación o en los músculos adyacentes, pueden estar asociados con la inyección. La debilidad local del músculo(s) inyectado(s) representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica. Sin embargo, la debilidad de los músculos cercanos también puede ocurrir debido a la distribución/difusión de la toxina. Cuando se inyecta en pacientes con blefaroespasmos o distonía cervical, algunos músculos distantes del sitio de inyección pueden mostrar un incremento en el jitter electrofisiológico (variación rápida en la forma de una onda), que no está asociado con debilidad clínica u otros tipos de anomalías electrofisiológicas.

Se han conocido reportes espontáneos de muerte, algunas veces asociada a disfagia, neumonía u otro tipo de debilidad significativa o anafilaxis, posterior al tratamiento con toxina botulínica.

También ha habido informes aislados de alteraciones que afectan el sistema cardiovascular, incluyendo arritmia e infarto de miocardio, algunos con resultados fatales. La relación exacta de estos eventos con la inyección de toxina botulínica no se ha establecido.

Los siguientes eventos han sido reportados con otras toxinas botulínicas, pero se desconoce la relación causal con la inyección de la toxina botulínica: Rash cutáneo (incluyendo eritema multiforme, urticaria y erupción psoriasisiforme), prurito y reacciones alérgicas.

En pacientes con estrabismo, los músculos extraoculares cercanos al sitio de la inyección de toxina botulínica pueden verse afectados, causando ptosis palpebral o la desviación vertical, especialmente cuando se administra una dosis alta. La tasa de

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



incidencia de eventos adversos cuando 2058 pacientes adultos fueron tratados con otro producto de toxina botulínica para el estrabismo horizontal con 3650 inyecciones fue de 15.7% para ptosis palpebral y 16.9% para desviación vertical.

Al inducir la parálisis en uno o más músculos extraoculares, se puede desarrollar desorientación espacial, visión doble o desequilibrio postural. Estos síntomas pueden mejorar cuando se cubre el ojo afectado.

La tasa de incidencia de ptosis palpebral fue de 0.9% para la inyección en el músculo recto inferior y de 37.7% en el músculo recto superior. La tasa de incidencia de eventos adversos, ampliada por 6 meses después de administrarle una serie de 5.587 inyecciones a 3.104 pacientes en el músculo horizontal, es de 0.3% para ptosis palpebral y 2.1% para desviación vertical de párpado de más de dos dioptrías prismáticas.

De esos pacientes, 9 casos desarrollaron perforación de la esclerótica debido al proceso de inyección en sí. Uno de los casos desarrolló hemorragia vítrea, con mejoría posterior. No hubo casos de desprendimiento de retina o pérdida de la visión. Hubo 16 casos de hemorragia retrobulbar Después de 5 minutos, la cuenca del ojo se descomprimió con el fin de recuperar la circulación de la retina. No hubo pérdida de la visión debido a la hemorragia del párpado posterior.

Un cambio en la pupila, asociado al daño en el ganglio ciliar, ocurrió en 5 casos. Se informó de un caso de isquemia del segmento anterior después de administrar otro producto de toxina botulínica en el músculo recto para tratar la esotropía (Síndrome de Adie).

En un estudio de pacientes con blefarospasmo que recibieron una dosis promedio por ojo de 33 U (inyectado en 3 a 5 lugares) de otras inyecciones de toxina botulínica, las reacciones adversas más frecuentemente relatadas relacionadas al tratamiento fueron: ptosis (20.8%), queratitis punteada superficial (6.3%) y sequedad ocular (6.3%). Todos esos eventos fueron de leves a moderados excepto en un caso de ptosis que fue considerado como grave.

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



Otros eventos relacionados en estudios clínicos anteriores con otras inyecciones de toxina botulínica, en orden decreciente de incidencia incluyen: irritación, lagrimeo, lagofthalmos, fotofobia, ectropion, queratitis, diplopía y entropion, erupción cutánea difusa e hinchazón local de la piel del párpado durante varios días después de la inyección en el párpado. En dos casos de alteraciones del nervio VII (un caso de ojo afáquico), el número reducido de pestañeo a partir de otras inyecciones de toxina botulínica en el músculo orbicular llevó a exposición corneana grave, defecto epitelial persistente y úlceras corneanas. Ocurrió perforación en el ojo afáquico y requirió un injerto de córnea.

Hubo un informe de glaucoma agudo de ángulo cerrado un día después de haberse administrado una inyección de toxina botulínica, debido a blefaroespasma; la recuperación se presentó cuatro meses después al ser sometido a iridectomía con láser y trabeculectomía. Después del tratamiento del blefaroespasma, también se reportaron parálisis facial focal, síncope y empeoramiento de la miastenia gravis. Fueron relatadas con frecuencia, anopia o conjuntivitis, que exigieron medidas apropiadas. En 660 pacientes a los que se les administró otra toxina botulínica (durante 6 años, en Corea), un total de 41 pacientes (6.2%) presentó reacciones adversas. Las reacciones adversas incluyeron ptosis en 17 pacientes (2.6%), inflamación local en 5 pacientes (0.8%), dificultades lagrimales en 3 pacientes (0.5%), irritación bulbar en 3 pacientes (0.5%), lagofthalmos en 3 pacientes (0.5%), debilidad muscular en 3 pacientes (0.5%) y sequedad ocular en 3 pacientes. Las reacciones adversas con causalidad incierta incluyeron: contracción en el lugar de la inyección en 2 pacientes (0.3%), hipertonía en 2 pacientes (0.3%), congestión conjuntival en 2 pacientes (0.3%) y dolor ocular en 1 paciente (0.2%).

Los eventos adversos reportados con mayor frecuencia con otras inyecciones de toxina botulínica para el tratamiento de la tortícolis espasmódica, incluyeron: Disfagia, dolor y sensibilidad en los sitios de inyección, debilidad local, debilidad sintomática general y enrojecimiento. También se reportó cansancio en los pacientes tratados con placebo.

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



La disfagia y la debilidad local pueden ser atribuidas a una extensión farmacológica de la toxina botulínica causada por la distribución de la toxina en los músculos inyectados. Considerando que las reacciones adversas asociadas a la dosis se observan con mayor frecuencia en pacientes mujeres, la masa corporal debe tenerse en cuenta cuando se seleccione la dosis apropiada. Otros eventos adversos incluyeron: náusea, mareo, dolor de cabeza, entumecimiento, rigidez y heridas.

Fueron realizadas pruebas de seguridad de uso de la toxina botulínica en el tratamiento de la deformidad dinámica en pie equino debido a espasticidad en pacientes con parálisis cerebral pediátrica. De acuerdo a lo esperado en cualquier procedimiento de inyección intramuscular, el dolor localizado fue asociado a la inyección aplicada a los pacientes. En un ensayo clínico llevado a cabo en Corea, 60 pacientes quienes recibieron Neuronox® mostraron reacciones adversas frecuentes (>1%) como: nasofaringitis (5%), infección respiratoria superior (1.67%), pirexia (3.3%), alteración de la marcha (1.67%), constipación (1.67%), dolor en la extremidad (1.67%), alteración del tejido musculoesquelético o conectivo (1.67%), convulsión febril (1.67%), constipación (1.67%), fractura de extremidad inferior (1.67%). Adicionalmente, las reacciones adversas frecuentes (>1%) también aparecieron en 59 pacientes a quienes se administró el medicamento referencia, así: nasofaringitis (5.08%), infección por Hemophilus (1.69%), neumonía (1.69%), pirexia (5.08%), astenia (1.69%), contractura articular (1.69%), debilidad muscular (1.69%), cefalea (1.69%), conjuntivitis (1.69%), anemia (1.69%), discrepancia en la longitud de la extremidad (1.69%). Estas reacciones pueden presentarse dependiendo de las características de los pacientes. En la literatura sobre otros productos de toxina botulínica, se reportan reacciones adversas similares.

En un estudio multicéntrico, doble ciego, paralelo, se evaluó la eficacia y seguridad de Neuronox® para el tratamiento de las arrugas glabellares en pacientes de 18 a 65 años de edad (n=313), de los cuales 156 fueron tratados con Neuronox® (grupo intervención) y 157 con Botox® (grupo control). Se reportaron eventos adversos en el 26.92% de los pacientes del grupo intervención y en 22.29% del grupo control. Se reportó ptosis palpebral en 3.21% (5/156) de los pacientes del grupo intervención y 1.91% (3/157) del grupo control. Los 8 casos de ptosis palpebral reportados en ambos grupos, fueron leves y temporales. La lista de eventos adversos reportados en más

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



del 1% de los pacientes del grupo intervención, en orden de mayor a menor incidencia, es la siguiente: Nasofaringitis (4.49%), ptosis palpebral (3.21%), cefalea (1.92%), hiperglicemia (1.28%), esguince (1.28%), piuria (1.28%), enfermedad de los párpados (1.28%). La mayoría de estos eventos adversos fueron leves a moderados y temporales.

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, se evaluó la seguridad de Neuronox® (n=98) comparado con Botox® (n=98) en el tratamiento de la espasticidad de miembro superior relacionada con ataque cerebrovascular. Se reportaron 174 eventos adversos en 39 pacientes (93 eventos) del grupo Neuronox® y 41 pacientes (81 eventos) del grupo Botox® (p=0.7713). Estos eventos fueron, en general, leves a moderados y temporales. La lista de eventos adversos reportados en más del 2% de los pacientes del grupo Neuronox®, en orden de mayor a menor frecuencia, es: Nasofaringitis (4.08%), dolor en la extremidad (4.08%), tos (4.08%), diarrea (3.06%), vomito (3.06%), dolor de espalda (3.06%), edema periférico (3.06%), distensión abdominal (2.04%), dispepsia (2.04%), náusea (2.04%), infección respiratoria superior (2.04%), dolor musculoesquelético (2.04%), hematoma en el sitio de inyección (2.04%), pirexia (2.04%), y colecistitis aguda (2.04%).

Se ha realizado vigilancia postcomercialización y estudios fase IV en 641 pacientes con blefaroespasmio esencial benigno durante 6 años en Corea. Se reportó que la tasa de reacciones adversas fue de 12.5 % (80/641, 116 casos), en donde 7,8 % (50/641, 57 casos) no pueden ser excluidos por la causalidad con el fármaco. Se informó ptosis palpebral en 3,9% (25/641, 25 casos). Otros eventos adversos relacionados con el tratamiento reportados con una frecuencia menor o igual a 1% fueron los siguientes: Hinchazón facial (6 casos), anormalidad ocular (4 casos), rash (3 casos), comezón, parestesia, secreción lacrimal anormal, dolor ocular (2 casos), úlcera corneal, diplopía, arritmia, hinchazón periorbital, parálisis del nervio oculomotor, cefalea, parálisis, mareo y púrpura (1 caso). La tasa de eventos adversos serios fue de 0.5% (3/641, 5 casos); Estenosis espinal (2 casos), melosalgia (1 caso), infarto de miocardio (1 caso), arritmia (1 caso). La tasa de eventos adversos inesperados fue de 1.7% (11/641), pero no hubo eventos adversos inesperados serios. Se reportaron así:

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



Hinchazón facial (6 casos), anormalidad ocular (2 casos), cefalea, parestesia, mareo (1 caso).

En una encuesta post-comercialización que incluyó 210 pacientes con deformidad en pie equino debida a parálisis cerebral, en Corea, se reportó que la tasa de eventos adversos fue de 21.4% (45/210, 84 casos). Entre ellos, la tasa de eventos adversos que no podría ser excluida por la causalidad fue de 1.4 % (3/210, 3 casos) y la tasa de inflamación en el sitio de la inyección fue de 1% (2/210), 2 casos). La frecuencia de mialgia fue $\leq 1\%$. La tasa de eventos adversos serios fue de 1.4% (3/210, 3 casos) e incluyó 2 casos de neumonía y un caso de infección del tracto urinario. Sin embargo, no se reportaron reacciones adversas serias no esperadas.

Interacciones:

El efecto de la toxina botulínica puede ser potenciado con antibióticos aminoglicósidos u otros medicamentos que interfieren en la transmisión neuromuscular (por ejemplo: relajantes musculares, tipo tubocurarina). El uso concomitante de Neuronox® con aminoglicósidos o espectinomina, está contraindicado. En pacientes tratados con Neuronox®, deben utilizarse con precaución polimixinas, tetraciclinas y lincomicinas.

Se desconoce el efecto de la administración de varios serotipos de neurotoxina botulínica en forma simultánea o dentro de un periodo de varios meses. La administración de Neuronox® puede empeorar la debilidad neuromuscular excesiva

Vía de administración: Intramuscular, subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

General:

Neuronox® debe ser administrado solo por médicos con la calificación apropiada y con experiencia en el tratamiento y en el uso del equipo necesario. Los niveles de dosis óptimos y el número de sitios de inyección por músculo no han sido establecidos para todas las indicaciones. La dosis exacta y el número de sitios de inyección deberán ser determinados de acuerdo con las necesidades del paciente con base en el tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, en la severidad de la enfermedad, en la presencia de debilidad muscular local, en la respuesta al tratamiento previo y en la condición médica del paciente. Como con

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



cualquier tratamiento con medicamento, la administración inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. Si fuese necesario, dicha dosis puede ser incrementada gradualmente en tratamientos subsecuentes hasta alcanzar la dosis máxima generalmente estudiada o indicada. En general, Neuronox® no deberá ser inyectado con una frecuencia mayor a un tratamiento cada tres meses. Se deben seguir las indicaciones específicas con respecto a la dosis y a la administración. Si bien no hay datos disponibles derivados de estudios clínicos controlados acerca del tratamiento concurrente de múltiples indicaciones, en general, como consideración práctica al tratar a pacientes adultos (incluyendo el tratamiento para múltiples indicaciones), la dosis acumulativa máxima no deberá exceder 400 U en un intervalo de 3 meses. En el tratamiento de paciente pediátricos, la dosis acumulativa máxima en un intervalo de 3 meses, generalmente no deberá exceder 8 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores. Los resultados clínicos (incluyendo los riesgos) para dosis más elevadas en los diferentes grupos de edad no han sido establecidos completamente. El término “Unidad” (U) en el cual se basa la dosis es una medición específica de la actividad de la toxina que es propia de la formulación de cada toxina botulínica tipo A. Por lo tanto, las U utilizadas para describir la actividad de Neuronox® son diferentes de las utilizadas para describir la actividad de otras preparaciones de toxina botulínica y las U representativas de la actividad de Neuronox®, no son intercambiables con las U de otros productos. Las dosis para los pacientes mayores de 65 años son las mismas que para los adultos más jóvenes. La administración inicial deberá comenzar con la dosis más baja recomendada para la indicación específica. La seguridad y eficacia de Neuronox® no ha sido establecida en niños menores de 2 años, para la indicación de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con parálisis cerebral; en niños menores de 12 años para las indicaciones de blefaroespasmos, espasmo hemifacial, distonía cervical, estrabismo o disfonía espasmódica ni en pacientes menores de 18 años para las indicaciones de hiperhidrosis, espasticidad de las extremidades superiores e inferiores (tobillo) asociada con accidente cerebrovascular, cefaleas en migraña crónica, vejiga hiperactiva, hiperactividad neurogénica del detrusor o arrugas en la parte superior del rostro. En investigaciones clínicas, la toxina botulínica tipo A reconstituida, ha sido inyectada utilizando una aguja estéril calibre 25 a 30, de longitud apropiada para el

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



músculo esquelético y para las indicaciones dermatológicas. La localización del músculo objetivo mediante guía electromiográfica, estimulación del nervio o técnicas ecográficas pueden ser útil. Las inyecciones intradetrusor son realizadas bajo visualización directa vía cistoscopia con una aguja apropiada. Se recomienda que Neuronox® sea usado para un único uso y en una única sesión de tratamiento.

Blefaroespasmos:

La dosis recomendada inicial es de 1.25 a 2.5 U (volumen de 0.05 mL a 0.1 mL en cada sitio) inyectadas en el orbicular medial y lateral del párpado superior y en el orbicular lateral del párpado inferior.

El evitar la inyección cerca del elevador palpebral superior puede reducir la incidencia de ptosis del párpado. El evitar la inyección en el párpado inferior medial (reduciendo así la difusión al oblicuo inferior) puede que reduzca la incidencia de diplopía. Puede presentarse con frecuencia equimosis en los tejidos blandos de los párpados. Ello puede ser minimizado aplicando presión ligera al sitio de inyección inmediatamente después de la administración. En general, el efecto inicial de las inyecciones es observado dentro de 3 días y el efecto pico es alcanzado una a dos semanas después del tratamiento. Cada tratamiento dura aproximadamente 3 meses; una vez transcurrido este tiempo los cuales, el procedimiento puede repetirse, según sea necesario. La dosis inicial no deberá exceder 25 U por ojo. En las sesiones de tratamiento sucesivas, la dosis puede ser incrementada al doble en comparación con la dosis administrada previamente, si se considera que la respuesta al tratamiento inicial fue insuficiente (definida como un efecto que dura menos de dos meses). Sin embargo en la mayoría de las situaciones, parece haber un aumento mínimo del beneficio al inyectar más de 5 U por sitio. En general, la dosis acumulativa de Neuronox® para el tratamiento del blefaroespasmos no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Espasmo Hemifacial:

Los pacientes con espasmo hemifacial o trastornos del nervio craneal VII deberán ser tratados como los pacientes con blefaroespasmos unilateral, inyectándose otros músculos faciales afectados (corrugador, cigomático mayor, orbicular de la boca) según sea necesario. En general, la dosis acumulativa de Neuronox® para el

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



tratamiento del espasmo hemifacial no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Estrabismo:

Neuronox® debe ser inyectado en los músculos extraoculares, siendo necesaria la orientación electromiográfica. Para preparar el ojo para una inyección de Neuronox®, se recomienda la administración de varias gotas de un anestésico local y un descongestionante ocular, varios minutos antes de la inyección.

Dosis iniciales: utilícense las dosis más bajas para el tratamiento de desviaciones leves y dosis más elevadas para desviaciones más pronunciadas.

1. Para músculos verticales y para estrabismo horizontal de menos de 20 dioptrías de prisma: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en cualquier músculo individual dado.
2. Para estrabismo horizontal de 20 a 50 dioptrías de prisma: 2.5 a 5 U (0.10 a 0.20 mL) en cualquier músculo individual dado.
3. Para parálisis del nervio craneal VI que persiste durante un mes o más: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en el recto medial. Las dosis iniciales de Neuronox® suelen inducir parálisis de los músculos inyectados uno a dos días después de la inyección. La intensidad de la parálisis se incrementa durante la primera semana. La parálisis dura 2 a 6 semanas y se resuelve gradualmente a lo largo de un periodo similar. Las correcciones excesivas de más de 6 meses de duración han sido raras. Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados necesitará dosis adicionales debido a una respuesta clínica inadecuada del músculo después de la dosis inicial o debido a factores mecánicos tales como restricciones o desviaciones altas, o a la falta de fusión motora binocular para estabilizar la alineación. Se recomienda que los pacientes sean valorados 7-14 días después de cada inyección para evaluar el efecto de la dosis aplicada. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis completa del músculo objetivo deberán ser comparables a la dosis inicial. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis incompleta del músculo objetivo pueden ser incrementadas hasta dos veces, en comparación con la dosis administrada previamente. No se deberán administrar nuevas inyecciones hasta que los efectos de la dosis anterior

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



hayan desaparecido, como lo evidencia el retorno de la función del músculo inyectado y de los músculos adyacentes. La dosis máxima recomendada en forma de una inyección única para cualquier músculo individual determinado es de 25 U. El volumen recomendado de inyección de Neuronox® para el tratamiento del estrabismo es de 0.05 mL a 0.15 mL por músculo.

Distonía cervical:

El tratamiento de la distonía cervical puede incluir, aunque sin limitarse a, la inyección de Neuronox® en el esternocleidomastoideo, el elevador de la escápula, los escalenos, el esplenio de la cabeza, el semiespinal, el largo y/o el trapecio o trapecios. En caso de haber cualquier dificultad para aislar los músculos individuales, las inyecciones deberán ser realizadas por un médico experimentado, empleando asistencia electromiográfica. En un estudio clínico controlado, las dosis de toxina botulínica tipo A variaron entre 95 y 360 U (con una media aproximada de 240 U). Como es el caso con cualquier tratamiento con un fármaco, la dosis inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. No se deberán administrar más de 50 U en un sitio individual determinado. Puede que el limitar la dosis total inyectada en los músculos esternocleidomastoideos a 100 U o menos reduzca la incidencia de disfagia. El número óptimo de sitios de inyección depende del tamaño del músculo. Por lo general, la mejoría clínica suele tener lugar dentro de las primeras dos semanas después de la inyección. El beneficio clínico máximo suele presentarse antes de que transcurran seis semanas después de la inyección. No se recomienda que los intervalos de tratamiento sean menores a dos meses. La duración del efecto benéfico reportada en estudios clínicos ha mostrado una variación sustancial (de 2 a 32 semanas) y típicamente ha sido de 12 a 16 semanas, aproximadamente. En general, la dosis acumulativa máxima para distonía cervical no deberá exceder 360 U en un intervalo de 3 meses.

Espasticidad focal en niños de ≥ 2 años de edad:

Antes de la inyección de Neuronox® deberá realizarse identificación de los objetivos del tratamiento y de los músculos específicos responsables del patrón limitante de espasticidad. Es necesario un examen clínico para evaluar los músculos en un patrón

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



de espasticidad focal y es posible que el uso de electromiografía, ultrasonido muscular o estimulación eléctrica, aumente la precisión de las inyecciones de Neuronox®. En pacientes pediátricos, la máxima dosis acumulativa en un intervalo de 3 meses, por lo general, no debe exceder 8.0 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores.

En estudios clínicos para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores, la dosis de toxina botulínica tipo A por músculo, varió entre 0.5 y 2.0 U/kg de peso corporal en las extremidades superiores por sesión de tratamiento. La dosis total varió entre 3.0 y 8.0 U/kg de peso corporal y no excedió de 300 Unidades dividido entre los músculos seleccionados en cualquier sesión de tratamiento. En estudios clínicos para el tratamiento de la deformidad en pie equino, la dosis de toxina botulínica tipo A por músculo varió de 2.0 a 4.0 Unidades/kg de peso corporal en las extremidades inferiores por sesión de tratamiento. La dosis total fue de 4.0 U/kg de peso corporal o 200 Unidades (la que fuera menor) dividida entre uno o dos sitios en el músculo gastrocnemio medial y lateral de una o las dos piernas en cualquier sesión de tratamiento. Puede que, después de la inyección inicial en el músculo gastrocnemio, sea necesario considerar incluir al tibial anterior o al tibial posterior para una mejoría adicional de la posición del pie al golpear el talón y al permanecer de pie.

La siguiente tabla busca suministrar lineamientos de dosificación para la inyección de Neuronox® en el tratamiento de la espasticidad focal en niños de 2 años y mayores.

Músculos de extremidad superior	Dosis unidades/kg/músculo en	Número de inyecciones por músculo
Bíceps Braquial	0.5 - 2.0	2-4 sitios
Braquialís	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Braquiorradial	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor radial del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador redondo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador cuadrado	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor profundo de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor superficial de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor largo del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio

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



Flexor corto del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Oponente del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Aductor del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio

Músculos de extremidad inferior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Aductores de la cadera (aductor largo, aductor corto, aductor magno, isquiotibiales mediales)	4.0	2 sitios
Gastrocnemius medial	2.0	1-2 sitios
Lateral	2.0	1-2 sitios

Por lo general, la mejoría clínica se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la inyección. Se deberán administrar nuevas dosis cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido, pero típicamente la frecuencia de inyección no deberá exceder un tratamiento cada tres meses. El grado de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Neuronox® y de los músculos a inyectar.

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

En estudios clínicos controlados y abiertos, se utilizaron las siguientes dosis de toxina botulínica tipo A para los músculos individuales (dosis máxima total de 400 U por sesión de tratamiento):

Músculo	Dosis Total; Número de Sitios
Bíceps braquial	100 – 200 U; 1 a 4 sitios
Flexor profundo de los dedos	15 – 50 U; 1-2 sitios
Flexor superficial de los dedos	15 – 50 U; 1-2 sitios
Flexor radial del carpo	15 – 60 U; 1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	10 – 50 U; 1-2 sitios
Aductor del pulgar	20 U; 1-2 sitios
Flexor largo del pulgar	20 U; 1-2 sitios

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



En estudios clínicos controlados y abiertos y en estudios no controlados, se administraron dosis de toxina botulínica tipo A, que usualmente variaron entre 200 y 240 U en los músculos flexores y de la muñeca (las cuales fueron divididas entre los músculos seleccionados) en una sesión de tratamiento dada. En estudios clínicos controlados, la mejoría del tono muscular se presentó dentro de las primeras dos semanas de tratamiento con toxina botulínica tipo A, observándose por lo general el efecto pico dentro de un periodo de 4 a 6 semanas. En un estudio de continuación abierto no controlado, la mayoría de los pacientes recibió una nueva inyección de toxina botulínica después de un intervalo de 12 a 16 semanas, cuando el efecto sobre el tono muscular había disminuido. Los pacientes en cuestión, recibieron hasta cuatro inyecciones (con una dosis acumulativa máxima de 960 U) de toxina botulínica tipo A, a lo largo de 54 semanas. Si el médico tratante lo considera apropiado, es posible administrar nuevas dosis cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido. Por lo general, las nuevas inyecciones no deberán ser administradas antes de 12 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección, pueden llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Neuronox® y de los músculos a inyectar. Se deberá utilizar la dosis eficaz más baja.

Espasticidad focal de las extremidades inferiores (tobillo) asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores que involucra el tobillo en adultos es de 300 U, distribuidas en 3 músculos. Si el médico tratante lo considera apropiado, se puede repetir el tratamiento con Neuronox® cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la administración de la inyección anterior.

Dosificación de Neuronox® por músculo para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos

Músculo	Dosis recomendada Dosificación total; Número de sitios
---------	---

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



Gastrocnemio	
Cabeza medial	75 Unidades; 3 sitios
Cabeza lateral	75 Unidades; 3 sitios
Soleo	75 Unidades; 3 sitios
Tibial posterior	75 Unidades; 3 sitios

Disfonía espasmódica:

A menos que la inyección sea realizada bajo visualización directa, se utiliza una aguja electromiográfica recubierta con teflón y la inyección es realizada empleando orientación electromiográfica. Para la disfonía espasmódica aductora, la dosis inicial recomendada es de 1.0 a 2.5 U en un volumen de 0.1 mL inyectado en cada músculo tiroaritenideo. En los tratamientos subsecuentes, la dosis puede ser ajustada alterando la concentración de acuerdo a las características del paciente y de la respuesta a la terapia previa. Puede que en ocasiones un paciente necesite hasta 3 U por cuerda vocal. Sin embargo, con el paso de los años de tratamiento, muchos pacientes han reducido su dosis hasta una dosis tan baja como 0.2 U por músculo tiroaritenideo.

Para el tratamiento de la disfonía espasmódica abductora se suelen inyectar 2.0 a 5.0 U de Neuronox® unilateralmente en un músculo cricoaritenideo posterior a través de un abordaje transcricoideo, supracrικοideo o retrocricoideo lateral.

La inyección suele ser administrada con el paciente en posición supina y con una almohada pequeña colocada bajo los hombros para mejorar la exposición laríngea. Para la disfonía espasmódica aductora se identifican los puntos de referencia de la superficie laríngea, incluyendo el cartilago tiroides y cricoides, y en particular el pequeño hueco de la membrana cricotiroidea. La identificación precisa de los puntos de referencia es una parte crítica de este procedimiento y puede llegar a resultar difícil en los individuos con cuello grueso.

También para el tratamiento de la disfonía espasmódica aductora, la aguja de registro EMG es avanzada en la línea media a través de la membrana cricotiroidea, dirigiendo la aguja en dirección rostral y con un ángulo aproximado de 30° en dirección lateral hacia el músculo tiroaritenideo designado. Para un procedimiento bilateral, la aguja

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



es redirigida hacia el músculo contralateral correspondiente. Una vez dentro del músculo, la actividad electromiográfica de inserción es audible y la colocación puede ser confirmada pidiendo al paciente que articule una “e”. Una vez confirmada la colocación de la aguja se inyecta la dosis requerida de Neuronox® en un volumen de 0.1 mL (por lo general sin exceder 5 U).

En todos los casos de disfonía espasmódica abductora, se deberá realizar una endoscopia antes de cada tratamiento para evaluar la actividad dinámica de cada cuerda vocal y el tamaño de la vía aérea al nivel de la glotis. Típicamente se elige al músculo cricoaritenideo posterior (PCA) del lado más activo para la terapia. Se deberá utilizar un abordaje retrocricoideo en el cual la aguja de inyección, la cual contiene entre 2 y 5 U de Neuronox® en un volumen de 0.1 mL, es dirigida hacia el PCA describiendo una curva al nivel del cartílago cricoides para posicionarla detrás de la laringe. La laringe puede ser rotada lateralmente en el lado apropiado para mejorar el acceso. Para confirmar la colocación de la aguja, el paciente inhala con fuerza para activar el PCA, lo cual produce un patrón de interferencia EMG característico. A continuación se efectúa la inyección de Neuronox®. Se recomienda realizar exclusivamente inyecciones unilaterales en cada sesión de tratamiento. La determinación del PCA que debe ser inyectado en una sesión de tratamiento dada es realizada a través de una revisión endoscópica previa. Las sesiones de tratamiento son llevadas a cabo exclusivamente cuando la cuerda no inyectada presenta suficiente movimiento para prevenir estridor en el caso de que la cuerda inyectada se vuelva inmóvil. Ocasionalmente, un paciente con disfonía espasmódica abductora presentará un aumento de la actividad del músculo cricotiroideo —la cual también puede ser evaluada por EMG— y posiblemente se beneficiará de inyecciones suplementarias en dicho músculo.

Por lo general, el efecto pico es observado dentro de los 7 días posteriores a una inyección.

Hiperhidrosis:

Hiperhidrosis axilar primaria: La dosis inicial recomendada es de 50 U de Neuronox® y es inyectada intradérmicamente utilizando una aguja calibre 30 en alícuotas de 0.1 a 0.2 mL distribuidas uniformemente en múltiples sitios (10-15) con una separación

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



aproximada de 1-2 cm entre sí dentro del área hiperhidrótica de cada axila. El área hiperhidrótica puede ser definida utilizando técnicas de tinción estándar, por ejemplo, la prueba de yodo-almidón de Minor. Neuronox® es reconstituido con solución salina al 0.9% libre de preservantes (100 U/4 mL). Cada dosis es inyectada a una profundidad aproximada de 2 mm y en un ángulo de 45 grados respecto a la superficie de la piel con el lado del bisel hacia arriba para minimizar la filtración y para asegurar que el líquido inyectado permanezca dentro de la dermis.

Por lo general, la mejoría clínica suele presentarse dentro de la primera semana posterior a la inyección. La duración media de la respuesta después de tratamientos repetidos (hasta 4 tratamientos en pacientes tratados con 50 U de toxina botulínica tipo A) fue de 6-8 meses.

Es posible administrar una nueva inyección de Neuronox® cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido y el médico tratante lo considere necesario. Las inyecciones no deberán ser repetidas con una frecuencia que exceda un tratamiento cada dos meses.

Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:

Trastornos de la vejiga: Los pacientes no deberán presentar infección en el tracto urinario antes del tratamiento. Deberán administrarse antibióticos profilácticos 1-3 días antes del tratamiento, en el día del tratamiento y 1-3 días después del tratamiento.

Generalmente se recomienda que los pacientes discontinúen el tratamiento antiplaquetario al menos tres días antes del procedimiento de inyección. Los pacientes con terapia anticoagulante deben ser controlados adecuadamente para disminuir el riesgo de sangrado.

Vejiga hiperactiva: Debe realizarse una instilación intravesical de anestésico local diluido con o sin sedación antes de la inyección, de conformidad con la práctica local. Si se realiza una instilación local de anestésico, la vejiga debe ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección.

Acta No. 01 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 100 Unidades de Neuronox®. La dilución recomendada es 100 Unidades/10 mL con solución salina no preservada 0.9%. Elimine cualquier sobrante de solución salina.

Neuronox® reconstituido (100 Unidades/10 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio flexible o rígido, evitando el trigono. La vejiga debe ser instilada con suficiente solución salina para lograr una adecuada visualización para las inyecciones, pero debe evitarse la sobredistensión.

La aguja de inyección deberá llenarse con aproximadamente 1 mL de Neuronox® reconstituido antes de iniciar las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para remover el aire atrapado.

La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 20 inyecciones de 0.5 mL cada una (para un volumen total de 10 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (ver figura 1). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga no deberá ser drenada para que los pacientes puedan demostrar su capacidad de evacuar antes de abandonar la clínica. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones y hasta que haya ocurrido una evacuación espontánea.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3 con toxina botulínica tipo A, fue de 166 días [~24 semanas]), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.

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

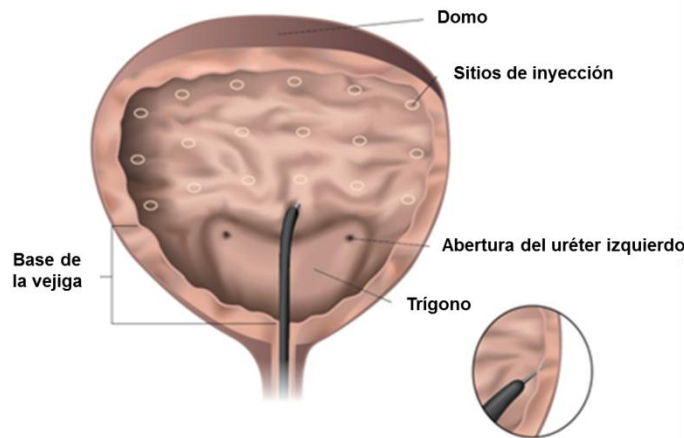


Figura 1. Sitios de inyección de Neuronox® en la vejiga

Hiperactividad neurogénica del detrusor: Es posible utilizar una instilación intravesical de un anestésico local diluido con o sin sedación, o anestesia general antes de la inyección de conformidad con la práctica local. Si se lleva a cabo una instilación de un anestésico local, la vejiga deberá ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección.

La dosis recomendada es de 200 U de Neuronox®.

Reconstituya un vial de 200 U de Neuronox® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes y mezcle suavemente el contenido del vial. Extraiga 2 mL del vial a cada una de tres jeringas de 10 mL. Complete la reconstitución añadiendo 8 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de Neuronox® reconstituido. Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la

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



jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

Neuronox® reconstituido (200 U/30 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio flexible o rígido evitando el trígono. La vejiga deberá ser instilada con suficiente solución salina para obtener una visualización adecuada para las inyecciones, pero se deberá evitar una distensión excesiva.

La aguja de inyección deberá ser llenada con aproximadamente 1 mL, antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar todo aire presente. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 30 inyecciones de 1 mL cada una (para un volumen total de 30 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí. Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga deberá ser drenada. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo, después de las inyecciones.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de fase 3 con toxina botulínica tipo A, fue de 256-295 días o 36-42 semanas), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.

Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica:

La dilución recomendada es de 100 unidades/2 mL, con una concentración final de 5 unidades por 0.1 mL. La dosis recomendada para tratar la migraña crónica es de 155 a 195 unidades administradas intramuscularmente (IM) utilizando una aguja estéril calibre 30, de 0.5 pulgadas, en inyecciones de 0.1 mL (5 unidades) por sitio.

Las inyecciones deberán ser divididas entre 7 áreas específicas de los músculos de la cabeza/cuello según se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesario utilizar una aguja de 1 pulgada en la región del cuello en el caso de los pacientes con

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



músculos del cuello gruesos. Con excepción del músculo procerus, el cual deberá ser inyectado en un sitio (línea media), todos los músculos deberán ser inyectados bilateralmente utilizando la dosis mínima por músculo señalada en la siguiente tabla, ubicándose la mitad del número de sitios de inyección en el lado derecho y la otra mitad en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello. Se recomienda repetir el tratamiento cada 12 semanas. De haber una ubicación (o ubicaciones) del dolor predominante(s), es posible administrar inyecciones adicionales en uno o ambos lados en un máximo de 3 grupos de músculos específicos (occipital, temporal y trapecio) hasta alcanzar la dosis máxima por músculo indicada en la siguiente tabla.

Dosis de Neuronox® por músculo en migraña crónica

	Dosis Recomendada
Área de la Cabeza/Cuello	Número Total de Unidades (número de sitios de inyección IM ^a)
Corrugador ^b	10 unidades (2 sitios)
Prócer	5 unidades (1 sitio)
Frontal ^b	20 unidades (4 sitios)
Temporal ^b	40 unidades (8 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Occipital ^b	30 unidades (6 sitios); máximo: 40 unidades (hasta 8 sitios)
Grupo de músculos paraespinales cervicales ^b	20 unidades (4 sitios)
Trapecio ^b	30 unidades (6 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Rango de Dosis Total:	155 unidades a 195 unidades

a Cada sitio de inyección IM = 0.1 mL = 5 unidades de Neuronox®

b Dosis distribuida bilateralmente en el caso de la dosis mínima

Líneas faciales hiperfuncionales:

Líneas glabellares: Neuronox® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Se administra un volumen de 0.1 mL (4 U) en cada uno de los cinco sitios de inyección: dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo procerus para una dosis total de 20 U.



A fin de reducir la incidencia de ptosis, evítense las inyecciones cerca del músculo elevador palpebral superior, particularmente en los pacientes con complejos depresores del entrecejo de mayor tamaño. Las inyecciones en la parte medial del corrugador y en la parte central de la ceja deberán ser aplicadas al menos 1 cm por encima del reborde óseo supraorbitario.

La mejoría de las líneas verticales entre las cejas (líneas glabellares) suele comenzar dentro de un periodo de 1 a 2 días, incrementándose en intensidad durante la primera semana posterior al tratamiento. La duración del efecto es de aproximadamente 3-4 meses en la mayoría de los pacientes. En algunos pacientes se ha reportado una duración del efecto de hasta 6 meses. La frecuencia de tratamiento no deberá exceder un tratamiento cada tres meses. (Ver figura 2)



Figura 2. Sitios de inyección de Neuronox® para el tratamiento de arrugas glabellares

Líneas en la frente: Neuronox® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se inyectan 2-6 U intramuscularmente en cada uno de los 4 sitios de inyección en el músculo frontal (cada 1-2 cm a lo largo de cualquiera de los lados de un pliegue profundo de la piel de la frente, 2-3 cm por encima de la ceja) para una dosis total de hasta 24 U.

Líneas laterales del canto (patas de gallo): Neuronox® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se deben inyectar 2-6 U bilateralmente en cada uno de los sitios de inyección (1-3 sitios)



a una profundidad de 2-3 mm lateralmente con respecto al reborde orbitario lateral, donde se observa la mayoría de las líneas de una sonrisa forzada. Las inyecciones deben ser aplicadas al menos 1 cm fuera de la órbita ósea y no deben ser aplicadas en la parte medial de la línea vertical que atraviesa al canto lateral, ni tampoco cerca del margen inferior del cigoma. (Ver figura 3)

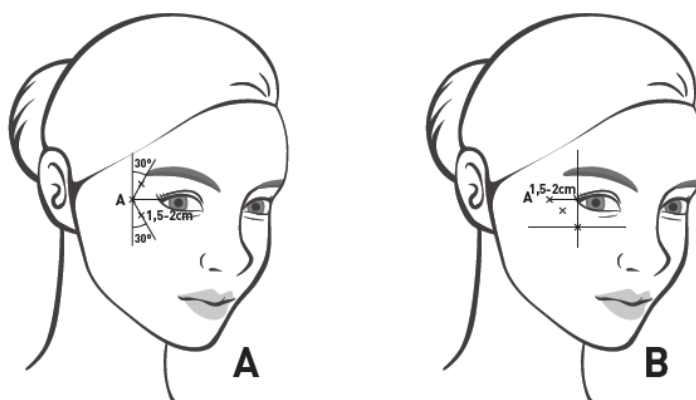


Figura 3. Sitios de inyección de Neuronox® para el tratamiento de las líneas del canto lateral

Todas las indicaciones:

En ausencia del efecto deseado después de la primera sesión de tratamiento (es decir, ausencia de mejoría clínica significativa con respecto a la línea basal antes de que transcurra un mes después de la inyección), se deberán tener en consideración las siguientes acciones:

- Verificación clínica del efecto de la toxina sobre el músculo (o músculos) inyectado(s), lo cual puede incluir un examen electromiográfico por parte de un especialista experimentado en electromiografía.
- Análisis de las potenciales causas de la falta de efecto, por ejemplo, selección inapropiada de los músculos a inyectar, dosis insuficiente, técnica de inyección deficiente, contractura fija, debilidad relativa de los músculos antagonistas y/o

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



formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina;

- Reevaluación de la idoneidad del tratamiento con toxina botulínica tipo A.

Para la segunda sesión de tratamiento, en ausencia de efectos no deseados después de la primera sesión de tratamiento, el médico deberá tener en consideración lo siguiente:

- Ajuste de la dosis tomando en cuenta el análisis de la falla del tratamiento previo;
- Uso de orientación EMG según sea apropiado;
- Mantenimiento de un intervalo de tres meses entre las dos sesiones de tratamiento.

En caso de falla en el tratamiento o una disminución del efecto después de un nuevo tratamiento, tomando en cuenta los ajustes de la dosis y los objetivos de las inyecciones, se deberán tener en consideración métodos de tratamiento alternativos

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. 2018009598 emitida mediante Acta No. 08 de 2018, numeral 3.2.3.5 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para continuar con la renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación Farmacológica
- Información Para Prescribir NNX-CO-01I Fecha de Revisión Abril, 2018

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 08 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.5., 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 del producto de la referencia, con la siguiente información:

Acta No. 01 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

Composición: Cada vial contiene 100UI de Toxina Botulínica Tipo A Purificada Del *Clostridium Botulinum* (Cepa Hall)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías:

Oftalmología: Blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía, estrabismo y distonía focal.

Neurología: Coadyuvante o alternativo en parálisis cerebral, tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales, espasticidad, distonías, mioclonías que cursen con fenómenos distónicos, espasmo hemifacial, cefalea tensional, torticollis espasmódica.

Urología: Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga.

Otorrinolaringología: Temblor palatal esencial, disfonía espasmódica.

Dermatología: Hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales.

Traumatología/ortopedia: Coadyuvante en padecimientos espásticos, de cuello y espina dorsal asociado a contracturas patológicas que no han respondido a ninguna otra medida terapéutica.

Bruxismo temporomaxilar.

Proctología: Fisura anal.

Gastroenterología: Acalasia en casos de que no pueda hacerse dilatación neumática o cirugía.

Tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales.

Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica

Acta No. 01 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
(t) 2948700
www.invima.gov.co





Contraindicaciones:

Neuronox® está contraindicado en individuos con hipersensibilidad conocida a la toxina botulínica tipo A o a cualquiera de sus excipientes, en presencia de miastenia gravis o síndrome de Lambert-Eaton, en presencia de infección en el sitio (o sitios) de inyección propuesto(s).

Neuronox® en el tratamiento de la hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga, disfunción de la vejiga, está también contraindicado en pacientes con infección del tracto urinario y en pacientes con retención urinaria aguda quienes no se realizan rutinariamente limpieza con auto-cateterización intermitente (CIC).

Precauciones y Advertencias:

Como el ingrediente activo del Neuronox® es la Toxina Botulínica Tipo A de Clostridium botulinum (neurotoxina derivada del Clostridium botulinum), la dosis y la frecuencia de administración recomendadas deben observarse con total precaución.

La seguridad y el uso efectivo de Neuronox® depende del correcto almacenamiento del producto, de la selección de una correcta dosis, y de la ejecución de técnicas apropiadas de reconstitución y aplicación de técnicas de administración.

Los médicos que administren Neuronox® deben conocer la anatomía neuromuscular del área involucrada, así como las alteraciones anatómicas causadas por procedimientos quirúrgicos previos. Deben evitarse las inyecciones de Neuronox® en estructuras anatómicas vulnerables.

Se requiere el conocimiento de las técnicas electromiográficas estándares para la administración del Neuronox®. No deben excederse ni la dosis ni la frecuencia de administración recomendadas para Neuronox®.

Debe tenerse precaución cuando Neuronox® se utiliza en presencia de inflamación en el sitio de inyección propuesto o cuando existe debilidad o atrofia excesiva en el músculo objetivo.

Como se espera con cualquier procedimiento que involucra inyecciones, se han reportado eventos de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia,

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



sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematoma asociado con la inyección de toxina botulínica, incluyendo Neuronox®. Igualmente, el dolor y/o la ansiedad asociados con la aguja han resultado en respuesta vasovagal, incluyendo hipotensión sintomática temporal y síncope.

El Neuronox® debe ser administrado cuidadosamente en pacientes que estén bajo tratamiento con relajantes musculares (espectinomina HCl, baclofeno, etc.), aminoglicósidos (sulfato de gentamicina, sulfato de neomicina, etc.), antibióticos polipéptidos (sulfato de polimixina B, etc.), antibióticos a base de tetraciclina, antibióticos a base de lincomicina (lincosamidas), agentes anticolinérgicos (butilbromuro de escopolamina, trihexifenidilo HCl, etc.), benzodiacepinas y medicamentos similares (diazepam, etizolam, etc.), medicamentos a base de benzamida (trapiada HCl, sulpirida, etc.). Se puede aumentar la relajación muscular o se puede aumentar el riesgo de disfagia.

En algunos casos, se puede observar el efecto de la toxina botulínica, incluyendo Neuronox®, más allá del sitio de inyección. Se han reportado síntomas consistentes con el mecanismo de acción de la toxina botulínica, algunas horas o semanas posteriores a la inyección, incluyendo: astenia, debilidad muscular general, diplopía, ptosis, disfagia, disartria, debilidad facial, dificultad para hablar y deglutir, constipación, incontinencia urinaria, neumonía por aspiración y dificultad respiratoria. Estas reacciones pueden ser factores que atenten contra la vida, aunque también pueden ocurrir en pacientes con enfermedades de base y co-morbilidades que pudieran hacerlos susceptibles a sufrir dichos síntomas y en pacientes tratados contra la espasticidad y otras condiciones, a los que se les han administrado altas dosis. Los pacientes (o sus cuidadores) deben ser advertidos de que deben buscar ayuda médica inmediata, en caso de presentarse alguna alteración en la deglución, el habla, la respiración o alguna otra condición asociada al uso de Neuronox®.

Eventos adversos serios, incluyendo resultados fatales, fueron reportados en pacientes que utilizaron otras toxinas botulínicas, cuando se inyectaron directamente en las glándulas salivares, región orofaríngea, esófago y estómago. No se han establecido la seguridad y eficacia para las indicaciones relacionadas con estos sitios de inyección. Algunos pacientes mostraron disfagia preexistente o debilidad significativa. El neumotórax asociado al proceso de inyección fue reportado luego de la administración de toxina

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



botulínica cerca al tórax. Debe tenerse precaución cuando el Neuronox® es inyectado cerca a los pulmones, especialmente en los ápices. No se han comprobado aún, ni la seguridad ni la eficacia de Neuronox® para el tratamiento de blefaroespasmos, espasmo hemifacial y distonía cervical idiopática en niños menores de 12 años. No se han evaluado aún, ni la seguridad ni la eficacia de Neuronox® para el tratamiento de hiperhidrosis primaria de axila en niños menores de 18 años.

La disminución del parpadeo, luego de la inyección de toxina botulínica en el músculo orbicular, puede resultar en exposición de la córnea, defecto epitelial persistente y úlceras de la córnea, especialmente en pacientes con desórdenes del nervio craneal VII. Se debe realizar un examen meticuloso de la sensación de la córnea en ojos con cirugías previas; la inyección en el área del párpado inferior no debe aplicarse para evitar ectropión; y debe administrarse un tratamiento efectivo para cualquier defecto epitelial, incluyendo gotas para protección ocular, ungüentos, lentes de contacto, geles o cobertura del ojo con gasa u otros medios. Debido a la actividad anticolinérgica de la toxina botulínica, se debe tener precaución durante el tratamiento a pacientes con riesgo de glaucoma por el cierre angular, incluyendo pacientes con ángulos anatómicamente estrechos.

El tratamiento con toxina botulínica, no es eficaz para el estrabismo paralítico crónico, excepto para reducir la contractura del antagonista en conjunto con la reparación quirúrgica. Además, todavía existen dudas con la eficacia de la terapia con la toxina botulínica en desviaciones de más de 50 dioptrías de prisma, en estrabismo restrictivo, en el síndrome de Duane con debilidad del recto lateral y en el estrabismo secundario, causado por excesiva resección quirúrgica del antagonista. Es posible que se requieran varias inyecciones a lo largo del tiempo, para incrementar la eficacia. Durante la administración de otra toxina botulínica para el tratamiento del estrabismo, se presentaron varios casos de hemorragia retrobulbar, comprometiendo la circulación retinal, debido a la penetración de la aguja en la órbita. También se ha presentado la penetración del globo ocular con agujas. Es necesario realizar una oftalmoscopia, para poder diagnosticar apropiadamente esta condición. Luego de inducir la parálisis en los músculos extraoculares, se puede presentar desorientación espacial, visión doble o desequilibrio postural. Estos síntomas pueden mejorar cubriendo el ojo afectado.

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



En raras ocasiones, se han reportado reacciones serias y/o inmediatas de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia y enfermedad del suero, pero se han reportado algunas otras manifestaciones de hipersensibilidad como sarpullido, edema de tejidos blandos y disnea, luego del uso de toxina botulínica, ya sea como medicamento único o en combinación con productos asociados a reacciones similares. En caso de una reacción similar, no se deben aplicar inyecciones adicionales y debe implementarse inmediatamente una terapia médica apropiada. Se reportó un caso fatal de anafilaxia asociado a la inyección de toxina botulínica diluida inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. No se ha determinado la causalidad de la toxina botulínica, de la lidocaína o de ambos.

Las personas con enfermedades neuropáticas del sistema nervioso periférico (como la esclerosis lateral amiotrófica o la neuropatía motora) o trastornos de las uniones neuromusculares (como la miastenia gravis o el síndrome de Lambert-Eaton), pueden estar en mayor riesgo de experimentar efectos sistémicos clínicamente significativos, incluyendo disfagia grave y compromiso respiratorio, por dosis típicas de toxina botulínica. La literatura médica publicada sobre inyección de otras toxinas botulínicas indica muy pocos casos de administración de toxina botulínica en pacientes con enfermedades neuromusculares conocidas o desconocidas, en las que los pacientes muestran extrema sensibilidad a los efectos sistémicos de las dosis clínicas típicas. En algunos de esos casos, la disfagia tuvo una duración de varios meses y dicha condición requirió la colocación de un tubo de alimentación gástrica. Al ser expuestos a dosis sumamente elevadas, los pacientes con trastornos neurológicos (como parálisis cerebral pediátrica o espasticidad del adulto) también pueden llegar a presentar un aumento del riesgo de efectos sistémicos clínicamente significativos.

La disfagia es un evento adverso frecuentemente reportado, luego de tratar pacientes con distonía cervical, con todos los tipos de toxinas botulínicas. Se deberá informar a los pacientes con distonía cervical sobre la posibilidad de experimentar disfagia que puede ser leve, pero podría ser grave. En esos pacientes, existen pocos reportes de casos de disfagia grave, suficientes para justificar la inserción de un tubo de alimentación gástrica. Puede que la disfagia persista por dos a tres semanas después de la inyección, pero se ha reportado una duración de hasta 5 meses después de la inyección. Existen pocos reportes de casos en los que, luego de presentarse un diagnóstico de disfagia, el paciente haya desarrollado neumonía por aspiración y finalmente muriera. Las

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



inyecciones en el músculo elevador de la escápula pueden asociarse a un riesgo aumentado de infección de las vías aéreas y disfagia. Al mismo tiempo, la disfagia ha resultado en una menor ingestión de comida sólida y líquidos y con esto, en la pérdida de peso y deshidratación. Estos pacientes con disfagia subclínica pueden tener un mayor riesgo de sufrir disfagia severa luego de la inyección de toxina botulínica. Limitar la dosis inyectada en ambos músculos esternocleidomastoideos a menos de 100 U puede reducir la incidencia de disfagia. Se ha reportado que los pacientes con menos masa muscular en el cuello o los pacientes que reciben inyecciones bilaterales en los esternocleidomastoideos presentan mayor riesgo de disfagia. La disfagia es atribuible a la difusión localizada de la toxina a la musculatura esofágica. Se deberá aconsejar a los pacientes o cuidadores que busquen atención médica inmediata, en caso de presentar trastornos de la deglución, del habla o de tipo respiratorio.

Han existido muy pocos informes de eventos adversos que afecten el sistema cardiovascular, incluyendo arritmia y ataque cardíaco; algunos de ellos con consecuencias fatales. Algunos de estos pacientes muestran un riesgo cardíaco preexistente o enfermedad cardiovascular. La relación exacta de estos eventos con la inyección de toxina botulínica no ha sido establecida. Debe tenerse precaución cuando se administre el producto a pacientes con alguna enfermedad cardiovascular preexistente.

En pacientes con compromiso de la función respiratoria y que han sido tratados con otra toxina botulínica para la espasticidad de miembros superiores, se presentaron informes de disminución de la función pulmonar e infección del tracto respiratorio superior y bronquitis. En pacientes con hiperactividad del detrusor, asociada con alguna condición neurológica tratada con toxina botulínica, se reportó una disminución de la función pulmonar.

Se han reportado crisis convulsivas nuevas o recurrentes, generalmente en pacientes susceptibles a presentar esta clase de eventos, aunque su relación exacta con la inyección de toxina botulínica sigue siendo desconocida.

El uso de toxina botulínica para el tratamiento de la espasticidad focal solamente ha sido estudiado en asociación con los regímenes de atención usuales y no pretende reemplazar dichas opciones de tratamiento. La toxina botulínica probablemente no es eficiente para mejorar el rango de movimiento

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



de articulaciones con una contractura fija. La toxina botulínica no debe ser usada para el tratamiento de la espasticidad focal en extremidades inferiores o en pacientes luego de un ataque cerebrovascular, si no se espera que la reducción del tono muscular mejore la función (marcha) o los síntomas (alivio del dolor). Se debe tener precaución cuando se use la toxina botulínica para el tratamiento de pacientes con espasticidad causada por un ataque cerebrovascular, ya que existe un mayor riesgo de caída. El tratamiento con toxina botulínica debe ser iniciado en pacientes ancianos con antecedentes de ataque cerebrovascular y co-morbilidades significativas, solamente cuando se espere que los beneficios superen los posibles riesgos. En raras ocasiones, se han presentado reportes espontáneos de muerte, ocasionalmente asociados a neumonía por aspiración, en niños con parálisis cerebral severa, luego de un tratamiento con toxina botulínica. Se debe tener precaución cuando se traten pacientes pediátricos con debilidad neurológica significativa, disfagia o historia reciente de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar.

En pacientes con distonía espasmódica, que deban ser sometidos a cirugía electiva con anestesia general, debe evitarse el tratamiento con toxina botulínica, dado que dicha toxina relaja las cuerdas vocales e incrementa potencialmente, el riesgo de aspiración perioperatoria. Se recomienda que este procedimiento lo realicen médicos experimentados y en instalaciones debidamente preparadas para el manejo de posibles complicaciones.

En pacientes con hiperhidrosis primaria de axila, se deben evaluar posibles causas de hiperhidrosis secundaria, con el fin de evitar el tratamiento sintomático sin haber hecho un diagnóstico exacto o haber sido tratada la causa subyacente.

En pacientes con hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga, tratados con toxina botulínica, se deben tomar todas las precauciones para realizar una cistoscopia. A los pacientes sin cateterismo, se les debe evaluar la orina residual luego de hacer micción, dos semanas después del tratamiento y en forma periódica de ahí en adelante, hasta alcanzar 12 semanas. A los pacientes se les debe indicar que consulten al médico, en caso de presentar dificultades urinarias, ya que pueden necesitar cateterismo. Debido al riesgo de retención urinaria, solamente deben ser considerados para el tratamiento, los pacientes que estén dispuestos o sean aptos para iniciar la cateterización post-tratamiento, en caso de ser necesario. Los pacientes con hiperactividad

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



neurogénica del músculo detrusor pueden presentar disreflexia autonómica asociada al procedimiento y esta condición puede requerir terapia médica inmediata.

Debe tenerse precaución cuando se utilice toxina botulínica en pacientes con inflamación en el sitio de inyección, asimetría facial pronunciada, ptosis, dermatocalasis excesiva, cicatrices dérmicas profundas, piel sebácea gruesa o imposibilidad de disminuir significativamente las líneas glabellares, con estiramiento físico.

A pesar de que los factores que predisponen la formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina botulínica no han sido bien caracterizados, se sabe que dichos factores pueden reducir la efectividad del tratamiento con Neuronox®, inhibiendo la actividad biológica de la toxina. La posibilidad de formación de anticuerpos puede ser minimizada inyectando las menores dosis efectivas, debidamente administradas con el intervalo más alto posible, entre una inyección y otra.

Neuronox® contiene albúmina sérica humana, un derivado de la sangre o el suero humano. La transmisión de enfermedades infecciosas por medio de agentes infecciosos no debe ser excluida totalmente; sin embargo, y teniendo en cuenta la apropiada selección del donante y el proceso de manufactura del producto, existe un riesgo extremadamente bajo de transmisión de enfermedades virales.

Reacciones Adversas:

En general, las reacciones adversas se observan durante la primera semana luego de la inyección. A pesar de que son reacciones generalmente temporales, pueden durar varios meses (o incluso más tiempo).

El dolor relacionado con la aguja, trastornos del sistema nervioso, paresia facial, trastornos oculares, ptosis del párpado, ansiedad, pueden resultar en respuestas vasovagales (incluyendo, por ejemplo, síncope, hipotensión), que pueden requerir tratamiento médico adecuado.

Tanto el dolor local, como la infección, inflamación, sensibilidad, hinchazón, eritema, y/o sangrado/moretos en el sitio de aplicación o en los músculos

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



adyacentes, pueden estar asociados con la inyección. La debilidad local del músculo(s) inyectado(s) representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica. Sin embargo, la debilidad de los músculos cercanos también puede ocurrir debido a la distribución/difusión de la toxina. Cuando se inyecta en pacientes con blefaroespasmos o distonía cervical, algunos músculos distantes del sitio de inyección pueden mostrar un incremento en el jitter electrofisiológico (variación rápida en la forma de una onda), que no está asociado con debilidad clínica u otros tipos de anomalías electrofisiológicas.

Se han conocido reportes espontáneos de muerte, algunas veces asociada a disfagia, neumonía u otro tipo de debilidad significativa o anafilaxis, posterior al tratamiento con toxina botulínica.

También ha habido informes aislados de alteraciones que afectan el sistema cardiovascular, incluyendo arritmia e infarto de miocardio, algunos con resultados fatales. La relación exacta de estos eventos con la inyección de toxina botulínica no se ha establecido.

Los siguientes eventos han sido reportados con otras toxinas botulínicas, pero se desconoce la relación causal con la inyección de la toxina botulínica: Rash cutáneo (incluyendo eritema multiforme, urticaria y erupción psoriasiforme), prurito y reacciones alérgicas.

En pacientes con estrabismo, los músculos extraoculares cercanos al sitio de la inyección de toxina botulínica pueden verse afectados, causando ptosis palpebral o la desviación vertical, especialmente cuando se administra una dosis alta. La tasa de incidencia de eventos adversos cuando 2058 pacientes adultos fueron tratados con otro producto de toxina botulínica para el estrabismo horizontal con 3650 inyecciones fue de 15.7% para ptosis palpebral y 16.9% para desviación vertical.

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



Al inducir la parálisis en uno o más músculos extraoculares, se puede desarrollar desorientación espacial, visión doble o desequilibrio postural. Estos síntomas pueden mejorar cuando se cubre el ojo afectado.

La tasa de incidencia de ptosis palpebral fue de 0.9% para la inyección en el músculo recto inferior y de 37.7% en el músculo recto superior. La tasa de incidencia de eventos adversos, ampliada por 6 meses después de administrarle una serie de 5.587 inyecciones a 3.104 pacientes en el músculo horizontal, es de 0.3% para ptosis palpebral y 2.1% para desviación vertical de párpado de más de dos dioptrías prismáticas.

De esos pacientes, 9 casos desarrollaron perforación de la esclerótica debido al proceso de inyección en sí. Uno de los casos desarrolló hemorragia vítrea, con mejoría posterior. No hubo casos de desprendimiento de retina o pérdida de la visión. Hubo 16 casos de hemorragia retrobulbar. Después de 5 minutos, la cuenca del ojo se descomprimió con el fin de recuperar la circulación de la retina. No hubo pérdida de la visión debido a la hemorragia del párpado posterior.

Un cambio en la pupila, asociado al daño en el ganglio ciliar, ocurrió en 5 casos. Se informó de un caso de isquemia del segmento anterior después de administrar otro producto de toxina botulínica en el músculo recto para tratar la esotropía (Síndrome de Adie).

En un estudio de pacientes con blefarospasmo que recibieron una dosis promedio por ojo de 33 U (inyectado en 3 a 5 lugares) de otras inyecciones de toxina botulínica, las reacciones adversas más frecuentemente relacionadas al tratamiento fueron: ptosis (20.8%), queratitis punteada superficial (6.3%) y sequedad ocular (6.3%). Todos esos eventos fueron de leves a moderados excepto en un caso de ptosis que fue considerado como grave.

Otros eventos relatados en estudios clínicos anteriores con otras inyecciones de toxina botulínica, en orden decreciente de incidencia incluyen: irritación,

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



lagrimeo, lagoftalmos, fotofobia, ectropion, queratitis, diplopía y entropion, erupción cutánea difusa e hinchazón local de la piel del párpado durante varios días después de la inyección en el párpado. En dos casos de alteraciones del nervio VII (un caso de ojo afáquico), el número reducido de pestañeo a partir de otras inyecciones de toxina botulínica en el músculo orbicular llevó a exposición corneana grave, defecto epitelial persistente y úlceras corneanas. Ocurrió perforación en el ojo afáquico y requirió un injerto de córnea.

Hubo un informe de glaucoma agudo de ángulo cerrado un día después de haberse administrado una inyección de toxina botulínica, debido a blefaroespasmo; la recuperación se presentó cuatro meses después al ser sometido a iridectomía con láser y trabeculectomía. Después del tratamiento del blefaroespasmo, también se reportaron parálisis facial focal, síncope y empeoramiento de la miastenia gravis. Fueron relatadas con frecuencia, anopia o conjuntivitis, que exigieron medidas apropiadas. En 660 pacientes a los que se les administró otra toxina botulínica (durante 6 años, en Corea), un total de 41 pacientes (6.2%) presentó reacciones adversas. Las reacciones adversas incluyeron ptosis en 17 pacientes (2.6%), inflamación local en 5 pacientes (0.8%), dificultades lagrimales en 3 pacientes (0.5%), irritación bulbar en 3 pacientes (0.5%), lagoftalmos en 3 pacientes (0.5%), debilidad muscular en 3 pacientes (0.5%) y sequedad ocular en 3 pacientes. Las reacciones adversas con causalidad incierta incluyeron: contracción en el lugar de la inyección en 2 pacientes (0.3%), hipertonía en 2 pacientes (0.3%), congestión conjuntival en 2 pacientes (0.3%) y dolor ocular en 1 paciente (0.2%).

Los eventos adversos reportados con mayor frecuencia con otras inyecciones de toxina botulínica para el tratamiento de la tortícolis espasmódica, incluyeron: Disfagia, dolor y sensibilidad en los sitios de inyección, debilidad local, debilidad sintomática general y enrojecimiento. También se reportó cansancio en los pacientes tratados con placebo.

La disfagia y la debilidad local pueden ser atribuidas a una extensión farmacológica de la toxina botulínica causada por la distribución de la toxina en



los músculos inyectados. Considerando que las reacciones adversas asociadas a la dosis se observan con mayor frecuencia en pacientes mujeres, la masa corporal debe tenerse en cuenta cuando se seleccione la dosis apropiada. Otros eventos adversos incluyeron: náusea, mareo, dolor de cabeza, entumecimiento, rigidez y heridas.

Fueron realizadas pruebas de seguridad de uso de la toxina botulínica en el tratamiento de la deformidad dinámica en pie equino debido a espasticidad en pacientes con parálisis cerebral pediátrica. De acuerdo a lo esperado en cualquier procedimiento de inyección intramuscular, el dolor localizado fue asociado a la inyección aplicada a los pacientes. En un ensayo clínico llevado a cabo en Corea, 60 pacientes quienes recibieron Neuronox® mostraron reacciones adversas frecuentes (>1%) como: nasofaringitis (5%), infección respiratoria superior (1.67%), pirexia (3.3%), alteración de la marcha (1.67%), constipación (1.67%), dolor en la extremidad (1.67%), alteración del tejido musculoesquelético o conectivo (1.67%), convulsión febril (1.67%), constipación (1.67%), fractura de extremidad inferior (1.67%). Adicionalmente, las reacciones adversas frecuentes (>1%) también aparecieron en 59 pacientes a quienes se administró el medicamento referencia, así: nasofaringitis (5.08%), infección por Hemophilus (1.69%), neumonía (1.69%), pirexia (5.08%), astenia (1.69%), contractura articular (1.69%), debilidad muscular (1.69%), cefalea (1.69%), conjuntivitis (1.69%), anemia (1.69%), discrepancia en la longitud de la extremidad (1.69%). Estas reacciones pueden presentarse dependiendo de las características de los pacientes. En la literatura sobre otros productos de toxina botulínica, se reportan reacciones adversas similares.

En un estudio multicéntrico, doble ciego, paralelo, se evaluó la eficacia y seguridad de Neuronox® para el tratamiento de las arrugas glabellares en pacientes de 18 a 65 años de edad (n=313), de los cuales 156 fueron tratados con Neuronox® (grupo intervención) y 157 con Botox® (grupo control). Se reportaron eventos adversos en el 26.92% de los pacientes del grupo intervención y en 22.29% del grupo control. Se reportó ptosis palpebral en 3.21% (5/156) de los pacientes del grupo intervención y 1.91% (3/157) del grupo control. Los 8 casos de ptosis palpebral reportados en ambos grupos, fueron

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



leves y temporales. La lista de eventos adversos reportados en más del 1% de los pacientes del grupo intervención, en orden de mayor a menor incidencia, es la siguiente: Nasofaringitis (4.49%), ptosis palpebral (3.21%), cefalea (1.92%), hiperglicemia (1.28%), esguince (1.28%), piuria (1.28%), enfermedad de los párpados (1.28%). La mayoría de estos eventos adversos fueron leves a moderados y temporales.

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, se evaluó la seguridad de Neuronox® (n=98) comparado con Botox® (n=98) en el tratamiento de la espasticidad de miembro superior relacionada con ataque cerebrovascular. Se reportaron 174 eventos adversos en 39 pacientes (93 eventos) del grupo Neuronox® y 41 pacientes (81 eventos) del grupo Botox® (p=0.7713). Estos eventos fueron, en general, leves a moderados y temporales. La lista de eventos adversos reportados en más del 2% de los pacientes del grupo Neuronox®, en orden de mayor a menor frecuencia, es: Nasofaringitis (4.08%), dolor en la extremidad (4.08%), tos (4.08%), diarrea (3.06%), vomito (3.06%), dolor de espalda (3.06%), edema periférico (3.06%), distensión abdominal (2.04%), dispepsia (2.04%), náusea (2.04%), infección respiratoria superior (2.04%), dolor musculoesquelético (2.04%), hematoma en el sitio de inyección (2.04%), pirexia (2.04%), y colecistitis aguda (2.04%).

Se ha realizado vigilancia postcomercialización y estudios fase IV en 641 pacientes con blefaroespasma esencial benigno durante 6 años en Corea. Se reportó que la tasa de reacciones adversas fue de 12.5 % (80/641, 116 casos), en donde 7,8 % (50/641, 57 casos) no pueden ser excluidos por la causalidad con el fármaco. Se informó ptosis palpebral en 3,9% (25/641, 25 casos). Otros eventos adversos relacionados con el tratamiento reportados con una frecuencia menor o igual a 1% fueron los siguientes: Hinchazón facial (6 casos), anormalidad ocular (4 casos), rash (3 casos), comezón, parestesia, secreción lacrimal anormal, dolor ocular (2 casos), úlcera corneal, diplopía, arritmia, hinchazón periorbital, parálisis del nervio oculomotor, cefalea, parálisis, mareo y púrpura (1 caso). La tasa de eventos adversos serios fue de 0.5% (3/641, 5 casos); Estenosis espinal (2 casos), melosalgia (1 caso), infarto de miocardio (1 caso),

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



arritmia (1 caso). La tasa de eventos adversos inesperados fue de 1.7% (11/641), pero no hubo eventos adversos inesperados serios. Se reportaron así: Hinchazón facial (6 casos), anomalía ocular (2 casos), cefalea, parestesia, mareo (1 caso).

En una encuesta post-comercialización que incluyó 210 pacientes con deformidad en pie equino debida a parálisis cerebral, en Corea, se reportó que la tasa de eventos adversos fue de 21.4% (45/210, 84 casos). Entre ellos, la tasa de eventos adversos que no podría ser excluida por la causalidad fue de 1.4 % (3/210, 3 casos) y la tasa de inflamación en el sitio de la inyección fue de 1% (2/210), 2 casos). La frecuencia de mialgia fue $\leq 1\%$. La tasa de eventos adversos serios fue de 1.4% (3/210, 3 casos) e incluyó 2 casos de neumonía y un caso de infección del tracto urinario. Sin embargo, no se reportaron reacciones adversas serias no esperadas.

Interacciones:

El efecto de la toxina botulínica puede ser potenciado con antibióticos aminoglicósidos u otros medicamentos que interfieren en la transmisión neuromuscular (por ejemplo: relajantes musculares, tipo tubocurarina). El uso concomitante de Neuronox® con aminoglicósidos o espectinomicina, está contraindicado. En pacientes tratados con Neuronox®, deben utilizarse con precaución polimixinas, tetraciclinas y lincomicina.

Se desconoce el efecto de la administración de varios serotipos de neurotoxina botulínica en forma simultánea o dentro de un periodo de varios meses. La administración de Neuronox® puede empeorar la debilidad neuromuscular excesiva

Vía de administración: Intramuscular, subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

General:

Neuronox® debe ser administrado solo por médicos con la calificación apropiada y con experiencia en el tratamiento y en el uso del equipo necesario. Los niveles de dosis óptimos y el número de sitios de inyección por músculo no

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



han sido establecidos para todas las indicaciones. La dosis exacta y el número de sitios de inyección deberán ser determinados de acuerdo con las necesidades del paciente con base en el tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, en la severidad de la enfermedad, en la presencia de debilidad muscular local, en la respuesta al tratamiento previo y en la condición médica del paciente. Como con cualquier tratamiento con medicamento, la administración inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. Si fuese necesario, dicha dosis puede ser incrementada gradualmente en tratamientos subsecuentes hasta alcanzar la dosis máxima generalmente estudiada o indicada. En general, Neuronox® no deberá ser inyectado con una frecuencia mayor a un tratamiento cada tres meses. Se deben seguir las indicaciones específicas con respecto a la dosis y a la administración. Si bien no hay datos disponibles derivados de estudios clínicos controlados acerca del tratamiento concurrente de múltiples indicaciones, en general, como consideración práctica al tratar a pacientes adultos (incluyendo el tratamiento para múltiples indicaciones), la dosis acumulativa máxima no deberá exceder 400 U en un intervalo de 3 meses. En el tratamiento de paciente pediátricos, la dosis acumulativa máxima en un intervalo de 3 meses, generalmente no deberá exceder 8 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores. Los resultados clínicos (incluyendo los riesgos) para dosis más elevadas en los diferentes grupos de edad no han sido establecidos completamente. El término “Unidad” (U) en el cual se basa la dosis es una medición específica de la actividad de la toxina que es propia de la formulación de cada toxina botulínica tipo A. Por lo tanto, las U utilizadas para describir la actividad de Neuronox® son diferentes de las utilizadas para describir la actividad de otras preparaciones de toxina botulínica y las U representativas de la actividad de Neuronox®, no son intercambiables con las U de otros productos. Las dosis para los pacientes mayores de 65 años son las mismas que para los adultos más jóvenes. La administración inicial deberá comenzar con la dosis más baja recomendada para la indicación específica. La seguridad y eficacia de Neuronox® no ha sido establecida en niños menores de 2 años, para la indicación de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada

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



con parálisis cerebral; en niños menores de 12 años para las indicaciones de blefaroespasma, espasmo hemifacial, distonía cervical, estrabismo o disfonía espasmódica ni en pacientes menores de 18 años para las indicaciones de hiperhidrosis, espasticidad de las extremidades superiores e inferiores (tobillo) asociada con accidente cerebrovascular, cefaleas en migraña crónica, vejiga hiperactiva, hiperactividad neurogénica del detrusor o arrugas en la parte superior del rostro. En investigaciones clínicas, la toxina botulínica tipo A reconstituida, ha sido inyectada utilizando una aguja estéril calibre 25 a 30, de longitud apropiada para el músculo esquelético y para las indicaciones dermatológicas. La localización del músculo objetivo mediante guía electromiográfica, estimulación del nervio o técnicas ecográficas pueden ser útil. Las inyecciones intradetrusor son realizadas bajo visualización directa vía cistoscopio con una aguja apropiada. Se recomienda que Neuronox® sea usado para un único uso y en una única sesión de tratamiento.

Blefaroespasma:

La dosis recomendada inicial es de 1.25 a 2.5 U (volumen de 0.05 mL a 0.1 mL en cada sitio) inyectadas en el orbicular medial y lateral del párpado superior y en el orbicular lateral del párpado inferior.

El evitar la inyección cerca del elevador palpebral superior puede reducir la incidencia de ptosis del párpado. El evitar la inyección en el párpado inferior medial (reduciendo así la difusión al oblicuo inferior) puede que reduzca la incidencia de diplopía. Puede presentarse con frecuencia equimosis en los tejidos blandos de los párpados. Ello puede ser minimizado aplicando presión ligera al sitio de inyección inmediatamente después de la administración. En general, el efecto inicial de las inyecciones es observado dentro de 3 días y el efecto pico es alcanzado una a dos semanas después del tratamiento. Cada tratamiento dura aproximadamente 3 meses; una vez transcurrido este tiempos los cuales, el procedimiento puede repetirse, según sea necesario. La dosis inicial no deberá exceder 25 U por ojo. En las sesiones de tratamiento sucesivas, la dosis puede ser incrementada al doble en comparación con la dosis administrada previamente, si se considera que la respuesta al tratamiento inicial fue insuficiente (definida como un efecto que dura menos de dos meses).

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



Sin embargo en la mayoría de las situaciones, parece haber un aumento mínimo del beneficio al inyectar más de 5 U por sitio. En general, la dosis acumulativa de Neuronox® para el tratamiento del blefaroespasma no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Espasmo Hemifacial:

Los pacientes con espasmo hemifacial o trastornos del nervio craneal VII deberán ser tratados como los pacientes con blefaroespasma unilateral, inyectándose otros músculos faciales afectados (corrugador, cigomático mayor, orbicular de la boca) según sea necesario. En general, la dosis acumulativa de Neuronox® para el tratamiento del espasmo hemifacial no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Estrabismo:

Neuronox® debe ser inyectado en los músculos extraoculares, siendo necesaria la orientación electromiográfica. Para preparar el ojo para una inyección de Neuronox®, se recomienda la administración de varias gotas de un anestésico local y un descongestionante ocular, varios minutos antes de la inyección.

Dosis iniciales: utilídense las dosis más bajas para el tratamiento de desviaciones leves y dosis más elevadas para desviaciones más pronunciadas.

1. Para músculos verticales y para estrabismo horizontal de menos de 20 dioptrías de prisma: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en cualquier músculo individual dado.
2. Para estrabismo horizontal de 20 a 50 dioptrías de prisma: 2.5 a 5 U (0.10 a 0.20 mL) en cualquier músculo individual dado.
3. Para parálisis del nervio craneal VI que persiste durante un mes o más: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en el recto medial. Las dosis iniciales de Neuronox® suelen inducir parálisis de los músculos inyectados uno a dos días después de la inyección. La intensidad de la parálisis se incrementa durante la primera semana. La parálisis dura 2 a 6 semanas y se resuelve gradualmente a lo largo de un periodo similar. Las correcciones excesivas de más de 6

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



meses de duración han sido raras. Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados necesitará dosis adicionales debido a una respuesta clínica inadecuada del músculo después de la dosis inicial o debido a factores mecánicos tales como restricciones o desviaciones altas, o a la falta de fusión motora binocular para estabilizar la alineación. Se recomienda que los pacientes sean valorados 7-14 días después de cada inyección para evaluar el efecto de la dosis aplicada. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis completa del músculo objetivo deberán ser comparables a la dosis inicial. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis incompleta del músculo objetivo pueden ser incrementadas hasta dos veces, en comparación con la dosis administrada previamente. No se deberán administrar nuevas inyecciones hasta que los efectos de la dosis anterior hayan desaparecido, como lo evidencia el retorno de la función del músculo inyectado y de los músculos adyacentes. La dosis máxima recomendada en forma de una inyección única para cualquier músculo individual determinado es de 25 U. El volumen recomendado de inyección de Neuronox® para el tratamiento del estrabismo es de 0.05 mL a 0.15 mL por músculo.

Distonía cervical:

El tratamiento de la distonía cervical puede incluir, aunque sin limitarse a, la inyección de Neuronox® en el esternocleidomastoideo, el elevador de la escápula, los escalenos, el esplenio de la cabeza, el semiespinal, el largo y/o el trapecio o trapecios. En caso de haber cualquier dificultad para aislar los músculos individuales, las inyecciones deberán ser realizadas por un médico experimentado, empleando asistencia electromiográfica. En un estudio clínico controlado, las dosis de toxina botulínica tipo A variaron entre 95 y 360 U (con una media aproximada de 240 U). Como es el caso con cualquier tratamiento con un fármaco, la dosis inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. No se deberán administrar más de 50 U en un sitio individual determinado. Puede que el limitar la dosis total inyectada en los músculos esternocleidomastoideos a 100 U o menos reduzca la incidencia de disfagia. El número óptimo de sitios de

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



inyección depende del tamaño del músculo. Por lo general, la mejoría clínica suele tener lugar dentro de las primeras dos semanas después de la inyección. El beneficio clínico máximo suele presentarse antes de que transcurran seis semanas después de la inyección. No se recomienda que los intervalos de tratamiento sean menores a dos meses. La duración del efecto benéfico reportada en estudios clínicos ha mostrado una variación sustancial (de 2 a 32 semanas) y típicamente ha sido de 12 a 16 semanas, aproximadamente. En general, la dosis acumulativa máxima para distonía cervical no deberá exceder 360 U en un intervalo de 3 meses.

Espasticidad focal en niños de ≥ 2 años de edad:

Antes de la inyección de Neuronox® deberá realizarse identificación de los objetivos del tratamiento y de los músculos específicos responsables del patrón limitante de espasticidad. Es necesario un examen clínico para evaluar los músculos en un patrón de espasticidad focal y es posible que el uso de electromiografía, ultrasonido muscular o estimulación eléctrica, aumente la precisión de las inyecciones de Neuronox®. En pacientes pediátricos, la máxima dosis acumulativa en un intervalo de 3 meses, por lo general, no debe exceder 8.0 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores.

En estudios clínicos para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores, la dosis de toxina botulínica tipo A por músculo, varió entre 0.5 y 2.0 U/kg de peso corporal en las extremidades superiores por sesión de tratamiento. La dosis total varió entre 3.0 y 8.0 U/kg de peso corporal y no excedió de 300 Unidades dividido entre los músculos seleccionados en cualquier sesión de tratamiento. En estudios clínicos para el tratamiento de la deformidad en pie equino, la dosis de toxina botulínica tipo A por músculo varió de 2.0 a 4.0 Unidades/kg de peso corporal en las extremidades inferiores por sesión de tratamiento. La dosis total fue de 4.0 U/kg de peso corporal o 200 Unidades (la que fuera menor) dividida entre uno o dos sitios en el músculo gastrocnemio medial y lateral de una o las dos piernas en cualquier sesión de tratamiento. Puede que, después de la inyección inicial en el músculo

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



gastrocnemio, sea necesario considerar incluir al tibial anterior o al tibial posterior para una mejoría adicional de la posición del pie al golpear el talón y al permanecer de pie.

La siguiente tabla busca suministrar lineamientos de dosificación para la inyección de Neuronox® en el tratamiento de la espasticidad focal en niños de 2 años y mayores.

Músculos de extremidad superior	Dosis unidades/kg/músculo en	Número de inyecciones por músculo
Bíceps Braquial	0.5 - 2.0	2-4 sitios
Braquialis	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Braquiorradial	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor radial del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador redondo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador cuadrado	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor profundo de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor superficial de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor largo del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor corto del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Oponente del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Aductor del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio

Músculos de extremidad inferior	Dosis unidades/kg/músculo en	Número de inyecciones por músculo
Aductores de la cadera (aductor largo, aductor corto, aductor magno, isquiotibiales mediales)	4.0	2 sitios
Gastrocnemius medial	2.0	1-2 sitios
Lateral	2.0	1-2 sitios

Por lo general, la mejoría clínica se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la inyección. Se deberán administrar nuevas dosis cuando



el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido, pero típicamente la frecuencia de inyección no deberá exceder un tratamiento cada tres meses. El grado de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Neuronox® y de los músculos a inyectar.

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

En estudios clínicos controlados y abiertos, se utilizaron las siguientes dosis de toxina botulínica tipo A para los músculos individuales (dosis máxima total de 400 U por sesión de tratamiento):

Músculo	Dosis Total; Número de Sitios
Bíceps braquial	100 – 200 U; 1 a 4 sitios
Flexor profundo de los dedos	15 – 50 U; 1-2 sitios
Flexor superficial de los dedos	15 – 50 U; 1-2 sitios
Flexor radial del carpo	15 – 60 U; 1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	10 – 50 U; 1-2 sitios
Aductor del pulgar	20 U; 1-2 sitios
Flexor largo del pulgar	20 U; 1-2 sitios

En estudios clínicos controlados y abiertos y en estudios no controlados, se administraron dosis de toxina botulínica tipo A, que usualmente variaron entre 200 y 240 U en los músculos flexores y de la muñeca (las cuales fueron divididas entre los músculos seleccionados) en una sesión de tratamiento dada. En estudios clínicos controlados, la mejoría del tono muscular se presentó dentro de las primeras dos semanas de tratamiento con toxina botulínica tipo A, observándose por lo general el efecto pico dentro de un periodo de 4 a 6 semanas. En un estudio de continuación abierto no controlado, la mayoría de los pacientes recibió una nueva inyección de toxina botulínica después de un intervalo de 12 a 16 semanas, cuando el efecto sobre el tono muscular había disminuido. Los pacientes en cuestión, recibieron hasta cuatro inyecciones (con una dosis acumulativa máxima de 960 U) de toxina botulínica tipo A, a lo largo de 54 semanas. Si el médico tratante lo considera apropiado, es posible

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



administrar nuevas dosis cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido. Por lo general, las nuevas inyecciones no deberán ser administradas antes de 12 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección, pueden llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Neuronox® y de los músculos a inyectar. Se deberá utilizar la dosis eficaz más baja.

Espasticidad focal de las extremidades inferiores (tobillo) asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores que involucra el tobillo en adultos es de 300 U, distribuidas en 3 músculos. Si el médico tratante lo considera apropiado, se puede repetir el tratamiento con Neuronox® cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la administración de la inyección anterior.

Dosificación de Neuronox® por músculo para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos

Músculo	Dosis recomendada Dosificación total; Número de sitios
Gastrocnemio	
Cabeza medial	75 Unidades; 3 sitios
Cabeza lateral	75 Unidades; 3 sitios
Soleo	75 Unidades; 3 sitios
Tibial posterior	75 Unidades; 3 sitios

Disfonía espasmódica:

A menos que la inyección sea realizada bajo visualización directa, se utiliza una aguja electromiográfica recubierta con teflón y la inyección es realizada empleando orientación electromiográfica. Para la disfonía espasmódica aductora, la dosis inicial recomendada es de 1.0 a 2.5 U en un volumen de 0.1

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



mL inyectado en cada músculo tiroaritenideo. En los tratamientos subsecuentes, la dosis puede ser ajustada alterando la concentración de acuerdo a las características del paciente y de la respuesta a la terapia previa. Puede que en ocasiones un paciente necesite hasta 3 U por cuerda vocal. Sin embargo, con el paso de los años de tratamiento, muchos pacientes han reducido su dosis hasta una dosis tan baja como 0.2 U por músculo tiroaritenideo.

Para el tratamiento de la disfonía espasmódica abductora se suelen inyectar 2.0 a 5.0 U de Neuronox® unilateralmente en un músculo cricoaritenideo posterior a través de un abordaje transcricoideo, supracricoideo o retrocricoideo lateral.

La inyección suele ser administrada con el paciente en posición supina y con una almohada pequeña colocada bajo los hombros para mejorar la exposición laríngea. Para la disfonía espasmódica aductora se identifican los puntos de referencia de la superficie laríngea, incluyendo el cartílago tiroides y cricoides, y en particular el pequeño hueco de la membrana cricotiroidea. La identificación precisa de los puntos de referencia es una parte crítica de este procedimiento y puede llegar a resultar difícil en los individuos con cuello grueso.

También para el tratamiento de la disfonía espasmódica aductora, la aguja de registro EMG es avanzada en la línea media a través de la membrana cricotiroidea, dirigiendo la aguja en dirección rostral y con un ángulo aproximado de 30° en dirección lateral hacia el músculo tiroaritenideo designado. Para un procedimiento bilateral, la aguja es redirigida hacia el músculo contralateral correspondiente. Una vez dentro del músculo, la actividad electromiográfica de inserción es audible y la colocación puede ser confirmada pidiendo al paciente que articule una “e”. Una vez confirmada la colocación de la aguja se inyecta la dosis requerida de Neuronox® en un volumen de 0.1 mL (por lo general sin exceder 5 U).

En todos los casos de disfonía espasmódica abductora, se deberá realizar una endoscopía antes de cada tratamiento para evaluar la actividad dinámica de cada cuerda vocal y el tamaño de la vía aérea al nivel de la glotis. Típicamente

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



se elige al músculo cricoaritenideo posterior (PCA) del lado más activo para la terapia. Se deberá utilizar un abordaje retrocricoideo en el cual la aguja de inyección, la cual contiene entre 2 y 5 U de Neuronox® en un volumen de 0.1 mL, es dirigida hacia el PCA describiendo una curva al nivel del cartílago cricoides para posicionarla detrás de la laringe. La laringe puede ser rotada lateralmente en el lado apropiado para mejorar el acceso. Para confirmar la colocación de la aguja, el paciente inhala con fuerza para activar el PCA, lo cual produce un patrón de interferencia EMG característico. A continuación se efectúa la inyección de Neuronox®. Se recomienda realizar exclusivamente inyecciones unilaterales en cada sesión de tratamiento. La determinación del PCA que debe ser inyectado en una sesión de tratamiento dada es realizada a través de una revisión endoscópica previa. Las sesiones de tratamiento son llevadas a cabo exclusivamente cuando la cuerda no inyectada presenta suficiente movimiento para prevenir estridor en el caso de que la cuerda inyectada se vuelva inmóvil. Ocasionalmente, un paciente con disfonía espasmódica abductora presentará un aumento de la actividad del músculo cricotiroides —la cual también puede ser evaluada por EMG— y posiblemente se beneficiará de inyecciones suplementarias en dicho músculo. Por lo general, el efecto pico es observado dentro de los 7 días posteriores a una inyección.

Hiperhidrosis:

Hiperhidrosis axilar primaria: La dosis inicial recomendada es de 50 U de Neuronox® y es inyectada intradérmicamente utilizando una aguja calibre 30 en alícuotas de 0.1 a 0.2 mL distribuidas uniformemente en múltiples sitios (10-15) con una separación aproximada de 1-2 cm entre sí dentro del área hiperhidrótica de cada axila. El área hiperhidrótica puede ser definida utilizando técnicas de tinción estándar, por ejemplo, la prueba de yodo-almidón de Minor. Neuronox® es reconstituido con solución salina al 0.9% libre de preservantes (100 U/4 mL). Cada dosis es inyectada a una profundidad aproximada de 2 mm y en un ángulo de 45 grados respecto a la superficie de la piel con el lado del bisel hacia arriba para minimizar la filtración y para asegurar que el líquido



inyectado permanezca dentro de la dermis.

Por lo general, la mejoría clínica suele presentarse dentro de la primera semana posterior a la inyección. La duración media de la respuesta después de tratamientos repetidos (hasta 4 tratamientos en pacientes tratados con 50 U de toxina botulínica tipo A) fue de 6-8 meses.

Es posible administrar una nueva inyección de Neuronox® cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido y el médico tratante lo considere necesario. Las inyecciones no deberán ser repetidas con una frecuencia que exceda un tratamiento cada dos meses.

Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:

Trastornos de la vejiga: Los pacientes no deberán presentar infección en el tracto urinario antes del tratamiento. Deberán administrarse antibióticos profilácticos 1-3 días antes del tratamiento, en el día del tratamiento y 1-3 días después del tratamiento.

Generalmente se recomienda que los pacientes discontinúen el tratamiento anti-plaquetario al menos tres días antes del procedimiento de inyección. Los pacientes con terapia anticoagulante deben ser controlados adecuadamente para disminuir el riesgo de sangrado.

Vejiga hiperactiva: Debe realizarse una instilación intravesical de anestésico local diluido con o sin sedación antes de la inyección, de conformidad con la práctica local. Si se realiza una instilación local de anestésico, la vejiga debe ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección.

La dosis recomendada es de 100 Unidades de Neuronox®. La dilución recomendada es 100 Unidades/10 mL con solución salina no preservada 0.9%. Elimine cualquier sobrante de solución salina.



Neuronox® reconstituido (100 Unidades/10 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio flexible o rígido, evitando el trígono. La vejiga debe ser instilada con suficiente solución salina para lograr una adecuada visualización para las inyecciones, pero debe evitarse la sobredistensión.

La aguja de inyección deberá llenarse con aproximadamente 1 mL de Neuronox® reconstituido antes de iniciar las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para remover el aire atrapado.

La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 20 inyecciones de 0.5 mL cada una (para un volumen total de 10 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (ver figura 1). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga no deberá ser drenada para que los pacientes puedan demostrar su capacidad de evacuar antes de abandonar la clínica. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones y hasta que haya ocurrido una evacuación espontánea.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3 con toxina botulínica tipo A, fue de 166 días [-24 semanas]), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.

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

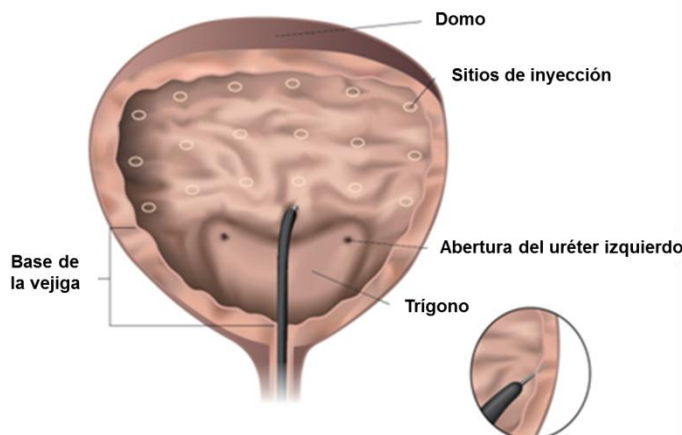


Figura 1. Sitios de inyección de Neuronox® en la vejiga

Hiperactividad neurogénica del detrusor: Es posible utilizar una instilación intravesical de un anestésico local diluido con o sin sedación, o anestesia general antes de la inyección de conformidad con la práctica local. Si se lleva a cabo una instilación de un anestésico local, la vejiga deberá ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección.

La dosis recomendada es de 200 U de Neuronox®.

Reconstituya un vial de 200 U de Neuronox® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes y mezcle suavemente el contenido del vial. Extraiga 2 mL del vial a cada una de tres jeringas de 10 mL. Complete la reconstitución añadiendo 8 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de Neuronox® reconstituido. Utilice el producto

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



inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

Neuronox® reconstituido (200 U/30 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio flexible o rígido evitando el trígono. La vejiga deberá ser instilada con suficiente solución salina para obtener una visualización adecuada para las inyecciones, pero se deberá evitar una distensión excesiva.

La aguja de inyección deberá ser llenada con aproximadamente 1 mL, antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar todo aire presente. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 30 inyecciones de 1 mL cada una (para un volumen total de 30 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí. Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga deberá ser drenada. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo, después de las inyecciones.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de fase 3 con toxina botulínica tipo A, fue de 256-295 días o 36-42 semanas), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.

Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica:

La dilución recomendada es de 100 unidades/2 mL, con una concentración final de 5 unidades por 0.1 mL. La dosis recomendada para tratar la migraña crónica es de 155 a 195 unidades administradas intramuscularmente (IM) utilizando una aguja estéril calibre 30, de 0.5 pulgadas, en inyecciones de 0.1 mL (5 unidades) por sitio.

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



Las inyecciones deberán ser divididas entre 7 áreas específicas de los músculos de la cabeza/cuello según se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesario utilizar una aguja de 1 pulgada en la región del cuello en el caso de los pacientes con músculos del cuello gruesos. Con excepción del músculo procerus, el cual deberá ser inyectado en un sitio (línea media), todos los músculos deberán ser inyectados bilateralmente utilizando la dosis mínima por músculo señalada en la siguiente tabla, ubicándose la mitad del número de sitios de inyección en el lado derecho y la otra mitad en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello. Se recomienda repetir el tratamiento cada 12 semanas. De haber una ubicación (o ubicaciones) del dolor predominante(s), es posible administrar inyecciones adicionales en uno o ambos lados en un máximo de 3 grupos de músculos específicos (occipital, temporal y trapecio) hasta alcanzar la dosis máxima por músculo indicada en la siguiente tabla.

Dosis de Neuronox® por músculo en migraña crónica

	Dosis Recomendada
Área de la Cabeza/Cuello	Número Total de Unidades (número de sitios de inyección IM ^a)
Corrugador ^b	10 unidades (2 sitios)
Prócer	5 unidades (1 sitio)
Frontal ^b	20 unidades (4 sitios)
Temporal ^b	40 unidades (8 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Occipital ^b	30 unidades (6 sitios); máximo: 40 unidades (hasta 8 sitios)
Grupo de músculos paraespinales cervicales ^b	20 unidades (4 sitios)
Trapecio ^b	30 unidades (6 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Rango de Dosis Total:	155 unidades a 195 unidades

a Cada sitio de inyección IM = 0.1 mL = 5 unidades de Neuronox®

b Dosis distribuida bilateralmente en el caso de la dosis mínima

Líneas faciales hiperfuncionales:

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



Líneas glabellares: Neuronox® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Se administra un volumen de 0.1 mL (4 U) en cada uno de los cinco sitios de inyección: dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo procerus para una dosis total de 20 U.

A fin de reducir la incidencia de ptosis, evítense las inyecciones cerca del músculo elevador palpebral superior, particularmente en los pacientes con complejos depresores del entrecejo de mayor tamaño. Las inyecciones en la parte medial del corrugador y en la parte central de la ceja deberán ser aplicadas al menos 1 cm por encima del reborde óseo supraorbitario.

La mejoría de las líneas verticales entre las cejas (líneas glabellares) suele comenzar dentro de un periodo de 1 a 2 días, incrementándose en intensidad durante la primera semana posterior al tratamiento. La duración del efecto es de aproximadamente 3-4 meses en la mayoría de los pacientes. En algunos pacientes se ha reportado una duración del efecto de hasta 6 meses. La frecuencia de tratamiento no deberá exceder un tratamiento cada tres meses. (Ver figura 2)



Figura 2. Sitios de inyección de Neuronox® para el tratamiento de arrugas glabellares

Líneas en la frente: Neuronox® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es

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



inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se inyectan 2-6 U intramuscularmente en cada uno de los 4 sitios de inyección en el músculo frontal (cada 1-2 cm a lo largo de cualquiera de los lados de un pliegue profundo de la piel de la frente, 2-3 cm por encima de la ceja) para una dosis total de hasta 24 U.

Líneas laterales del canto (patas de gallo): Neuronox® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se deben inyectar 2-6 U bilateralmente en cada uno de los sitios de inyección (1-3 sitios) a una profundidad de 2-3 mm lateralmente con respecto al reborde orbitario lateral, donde se observa la mayoría de las líneas de una sonrisa forzada. Las inyecciones deben ser aplicadas al menos 1 cm fuera de la órbita ósea y no deben ser aplicadas en la parte medial de la línea vertical que atraviesa al canto lateral, ni tampoco cerca del margen inferior del cigoma. (Ver figura 3)

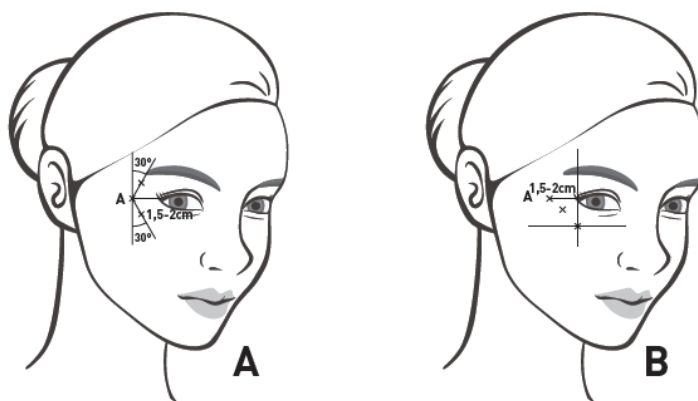


Figura 3. Sitios de inyección de Neuronox® para el tratamiento de las líneas del canto lateral

Todas las indicaciones:

En ausencia del efecto deseado después de la primera sesión de tratamiento (es decir, ausencia de mejoría clínica significativa con respecto a la línea basal

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



antes de que transcurra un mes después de la inyección), se deberán tener en consideración las siguientes acciones:

- Verificación clínica del efecto de la toxina sobre el músculo (o músculos) inyectado(s), lo cual puede incluir un examen electromiográfico por parte de un especialista experimentado en electromiografía.
- Análisis de las potenciales causas de la falta de efecto, por ejemplo, selección inapropiada de los músculos a inyectar, dosis insuficiente, técnica de inyección deficiente, contractura fija, debilidad relativa de los músculos antagonistas y/o formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina;
- Reevaluación de la idoneidad del tratamiento con toxina botulínica tipo A.

Para la segunda sesión de tratamiento, en ausencia de efectos no deseados después de la primera sesión de tratamiento, el médico deberá tener en consideración lo siguiente:

- Ajuste de la dosis tomando en cuenta el análisis de la falla del tratamiento previo;
- Uso de orientación EMG según sea apropiado;
- Mantenimiento de un intervalo de tres meses entre las dos sesiones de tratamiento.

En caso de falla en el tratamiento o una disminución del efecto después de un nuevo tratamiento, tomando en cuenta los ajustes de la dosis y los objetivos de las inyecciones, se deberán tener en consideración métodos de tratamiento alternativos

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 19.18.0.0.N150

Acta No. 01 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 la información para prescribir NNX-CO-01I Fecha de Revisión Abril, 2018.

3.6.20. ASPARAGINASA 10.000 U.I

Expediente : 225005
Radicado : 2017181890 / 20181156807
Fecha : 06/08/2018
Interesado : AL PHARMA S.A.

Composición: Cada vial de asparaginasa 10.000 U.I. Con 43, 2 – 49,0 mg de polvo liofilizado, para la preparación de una solución inyectable contiene 167 μ kat, DE L-Asparaginasa (E.C. 3.5.1.1) equivalente A 10.000 U.I.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable

Indicaciones: Terapia de combinación antineoplásica de leucemia linfocítica aguda (LLA) en niños y adultos, así como en casos de Linfoma no Hodgkin en la infancia

Contraindicaciones: Pacientes con infecciones agudas, adminístrese con precaución en pacientes debilitados y en pacientes con depresión de la médula ósea

Precauciones y advertencias: Asparaginasa está contraindicada durante el periodo de embarazo y lactancia. Clasificación del Riesgo en el embarazo: C

Reacciones adversas:

Además de las reacciones inmunológicas a la proteína externa administrada, una terapia de asparaginasa también puede dar lugar a alteraciones en los sistemas de órganos que exhiben un alto nivel de síntesis de proteínas (particularmente en el hígado y el páncreas). Dado que la L-asparaginasa se usa habitualmente en una terapia de combinación, la delimitación de los efectos adversos de otros medicamentos a menudo es difícil:

Frecuencia

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Común ($\geq 1 / 100 - <1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1 / 1.000 - <1/100$)
- Raras ($\geq 1 / 10.000 - <1 / 1.000$)

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



- Muy raros (<1 / 10.000), incluyendo informes aislados
- Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad.

SISTEMA DE ORGANOS	FRECUENCIA Y SÍNTOMA
Investigaciones	Común Aumento de la amilasa sanguínea
Trastornos en sangre y sistema linfático	Común Leve a moderada mielosupresión de las tres líneas celulares. Defectos de coagulación debidos al deterioro de la síntesis de proteínas: Sangrado, coagulación intravascular diseminada (CID) o trombosis. En los casos de manifestación cerebral apopléjica. Convulsiones, inconsciencia. Muy Rara Anemia hemolítica
Trastornos del sistema nervioso	Común Disfunción del SNC en forma de agitación, depresión, alucinación, confusión y somnolencia (leve deterioro de la conciencia); Cambios en el EEG (reducción de la actividad de las ondas alfa, aumento de la actividad theta y delta), Hiperamonemia. Raro Las convulsiones y el deterioro grave de la conciencia, incluido el coma, pueden ocurrir. Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)
Desórdenes gastrointestinales	Muy común Síntomas gastrointestinales leves a moderados como pérdida de apetito, náuseas, vómitos, calambres abdominales, diarrea y pérdida de peso Común Pancreatitis aguda, alteraciones en la función pancreática exocrina con diarrea. Raro Pancreatitis hemorrágica o necrotizante, parotiditis Muy Raros Pseudoquistes del páncreas, pancreatitis letal, pancreatitis con parotiditis aguda simultánea
Trastornos renales y urinarios	Raro fallo renal agudo
Piel y tejido subcutáneo Trastornos	Muy común Reacciones de hipersensibilidad de la piel Muy raro Un caso de necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)

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



Desordenes endocrinos	Común Deterioro de la función del páncreas endocrino con cetoacidosis diabética, hiperglucemia hiperosmolar Muy raro Hipotiroidismo secundario transitorio, disminución de la globulina vinculante a la tiroxina, hipoparatiroidismo
Metabolismo y nutrición trastornos	Muy común Cambio en los valores de lípidos en la sangre (por ejemplo, un aumento o disminución del colesterol, aumento de triglicéridos, aumento de la fracción de VLDL y disminución de LDL, aumento de la actividad de lipoproteína lipasa), en la mayoría de los casos sin síntomas clínicos; Aumento del nitrógeno ureico en la sangre debido al desequilibrio metabólico prerrenal Poco común Aumento de los niveles de ácido úrico en la sangre (hiperuricemia), Hiperamonemia.
Infecciones e infestaciones	No conocida Infecciones
Trastornos generales y Condiciones del sitio de administración	Muy común Dolor en el lugar de la inyección, edemas, fatiga. Común Aumento de la temperatura corporal, dolor (dolor de espalda, dolor en las articulaciones, dolor abdominal) Muy raro Hiperpirexia que pone en peligro la vida
Trastornos del sistema inmunológico	Muy común Reacciones alérgicas como eritema local, urticaria, dificultades respiratorias Común Shock anafiláctico, broncoespasmo
Trastornos hepatobiliares	Muy común Cambios en los parámetros hepáticos (como elevación de la fosfatasa alcalina, transaminasas séricas, amoniaco, LDH y suero Bilirrubina), hígado graso, hipoalbuminemia que puede, entre otras cosas, conducir a edemas Raro Colestasis, ictericia, necrosis de células hepáticas e insuficiencia hepática con resultado potencialmente fatal

1. Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Trastornos hematopoyéticos:

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



La L-asparaginasa puede causar mielosupresión de leve a moderada, afectando potencialmente a las tres líneas celulares. En términos generales, esto no tiene consecuencias para el tratamiento. Ha habido casos aislados de anemia hemolítica.

Trastornos de coagulación:

Debido al deterioro de la síntesis de proteínas, pueden producirse frecuentemente trastornos de la coagulación en forma de sangrado y coagulación intravascular diseminada (CID) o trombosis, y el riesgo de trombosis parece aumentar con el aumento de la duración después de la finalización del tratamiento.

Además de la L-asparaginasa, sin embargo, el tratamiento concomitante con otros fármacos mielosupresores o la enfermedad subyacente en sí puede ser responsable de estos efectos secundarios.

Aproximadamente la mitad de todos los casos de hemorragia grave y trombosis afectan a los vasos cerebrales y pueden, por ejemplo, causar apoplejía cerebral, convulsiones o pérdida del conocimiento.

Un riesgo aumentado de trombosis se ha descrito en el estudio ALL-BFM95 para niños con mutaciones del Factor V, resistencia a APC o niveles séricos reducidos de Proteína S, antitrombina III o Proteína C. En estos pacientes, se debe evitar el uso de catéteres venosos centrales, si es posible, ya que esto puede aumentar el riesgo de complicaciones tromboembólicas. En la terapia de inducción para ALL, un acceso venoso central debe ser colocado, si es posible, sólo después de completar el tratamiento con L-asparaginasa.

Las pruebas de laboratorio pueden mostrar trastornos de coagulación y fibrinólisis, por ejemplo, la disminución de los niveles de fibrinógeno, Factor IX, Factor XI, antitrombina III, Proteína C y niveles de plasminógeno y como un aumento en el factor de von Willebrand, el inhibidor del activador del plasminógeno-1, los fragmentos de protrombina 1 y 2 y los productos de fisión de fibrinógeno (D-dímeros).

La trombocitopenia o sepsis aumenta el riesgo de sangrado.

Es necesario un control regular del perfil de la coagulación sanguínea. El fibrinógeno puede considerarse como un parámetro pro- y del sistema anticoagulador. Como tal, en presencia de una marcada disminución en el fibrinógeno o nivel ATIII, es factible la sustitución selectiva. ATIII se administra como una infusión, dosis: 100 menos el valor actual en% x kg de peso corporal. El fibrinógeno se administra como plasma fresco congelado (PFC) en una dosis de 10 - 15 ml / kg de peso corporal.

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



2. Trastornos del sistema nervioso:

La asparaginasa Medac puede causar disfunciones del SNC, que pueden manifestarse comúnmente en forma de agitación, depresión, alucinación, confusión y somnolencia (deterioro leve de la consciencia) y raramente en forma de convulsiones y conciencia severamente dañada, incluyendo coma.

Los cambios en el EEG pueden ocurrir en forma de actividad de la onda alfa reducida y actividad aumentada de las ondas theta y delta.

La hiperamonemia debe descartarse como causa posible.

En casos muy raros, se ha descrito un leve temblor en los dedos.

En casos raros, puede ocurrir un Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES). Esto se caracteriza por la obtención de imágenes por RM mediante lesiones / edemas reversibles (de unos pocos días a meses), principalmente en la región posterior del cerebro. Los síntomas de PRES esencialmente incluyen presión arterial elevada, convulsiones, dolores de cabeza, cambios en el estado mental y deterioro visual agudo (principalmente ceguera cortical o hemianopsia homónima).

Ha habido informes de pacientes que desarrollaron un PRES bajo un régimen combinado de quimioterapia que incluía L-asparaginasa. En estos casos, no está claro si el PRES fue causado por la L-asparaginasa, la medicación concomitante o las enfermedades subyacentes.

PRES se trata sintomáticamente. Las medidas primarias en estos casos son la terapia antihipertensiva y el tratamiento de las convulsiones con fármacos antiepilépticos. Discontinuación o reducción de la dosis de medicamentos inmunosupresores también se recomiendan.

Muy a menudo (en aproximadamente el 50% de los pacientes) se observan síntomas gastrointestinales leves a moderados como pérdida de apetito, náuseas, vómitos, calambres abdominales, diarrea y pérdida de peso.

La pancreatitis aguda puede ocurrir con frecuencia (en <10% de los casos). Se han notificado casos aislados de formación de pseudoquistes (con un retraso de hasta cuatro meses después del último tratamiento). Por lo tanto, deben realizarse pruebas

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



apropiadas (por ejemplo, ultrasonido) durante hasta cuatro meses después de la finalización del tratamiento con L-asparaginasa. Como la patogénesis exacta no se conoce, sólo se pueden recomendar medidas de apoyo.

En casos raros, se produce una pancreatitis hemorrágica o necrosante. Ha habido informes aislados de resultados fatales.

Se ha descrito un caso de pancreatitis con parotiditis aguda concomitante. Hay dos informes de casos descritos en la literatura de la parotiditis no relacionada con la pancreatitis. Después de parar la administración de la L-asparaginasa, estos se resolvieron en cuestión de días. En un estudio de Chan et al. (2002), cuatro niños desarrollaron parotiditis después del tratamiento usando protocolos terapéuticos que contenían asparaginasa.

4. Trastornos renales:

Puede producirse insuficiencia renal aguda durante el tratamiento con regímenes que contienen L-asparaginasa. En estos casos, no está claro si la causa es la L-asparaginasa, la medicación concomitante o la enfermedad subyacente.

5. Trastornos de la piel:

Las reacciones alérgicas comunes pueden manifestarse cutáneamente. Se ha descrito un caso de necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell).

6. Trastornos endocrinos:

Los cambios en la función pancreática endocrina se observan comúnmente, y se manifiestan predominantemente como metabolismo anormal de la glucosa. Se han descrito tanto cetoacidosis diabética como hiperglucemia hiperosmolar que generalmente responden a la administración exógena de insulina.

La reducción de la síntesis de insulina como resultado de la inhibición inducida por L-asparaginasa de la síntesis proteica, por una parte, y la secreción de insulina desordenada o una reducción en el número de receptores de insulina, por otra parte, se están discutiendo como posibles causas de esto.

Los factores de riesgo para la hiperglucemia son la edad >10 años, el exceso de peso y el síndrome de Down.



Por lo tanto, se indican pruebas regulares de orina y de azúcar en sangre en el tratamiento con L-asparaginasa.

La diarrea puede ser causada por alteraciones en la función pancreática exocrina. Se han notificado casos aislados de hipotiroidismo secundario transitorio y una disminución de la globulina de unión a la tiroxina sérica. También se ha descrito el hipoparatiroidismo.

7. Trastornos del metabolismo:

Los aumentos no dependientes de la dosis de nitrógeno ureico en la sangre se producen ocasionalmente y casi siempre indican un desequilibrio metabólico prerrenal. Ocasionalmente, el aumento de los niveles séricos de ácido úrico (hiperuricemia) y puede producir hiperamonemia.

Se ha observado un cambio en los valores de lípidos en la sangre (por ejemplo, aumento o disminución del colesterol, aumento de los triglicéridos, aumento de la fracción de VLDL y disminución de LDL, aumento de la lipoproteína lipasa) en la mayoría de los casos sin síntomas clínicos y sin la necesidad de cambiar tratamiento. Los cambios también pueden estar asociados con la administración concomitante de glucocorticoides.

En presencia de valores extremadamente elevados (por ejemplo, triglicéridos > 2000 mg / dl), se aconseja una estrecha vigilancia debido al aumento del riesgo de pancreatitis.

8. Infecciones e infestaciones:

Pueden ocurrir infecciones durante el tratamiento con regímenes que contienen L-asparaginasa. A menudo no se puede determinar si estos son causados por la L-asparaginasa, la enfermedad subyacente o medicamentos concomitantes.

9. Trastornos generales:

El aumento de la temperatura corporal, en la mayoría de los casos, se reduce espontáneamente, puede ocurrir entre 2 y 5 horas después de la inyección. Se ha observado comúnmente dolor (dolor en las articulaciones, dolor de espalda y dolor abdominal) en relación con reacciones alérgicas y pancreatitis. En casos muy raros se ha observado fiebre alta (hiperpirexia) que amenaza la vida.

10. Trastornos del sistema inmunológico:

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



La formación de anticuerpos específicos contra la proteína L-asparaginasa extraña es muy frecuente; Esto puede causar reacciones alérgicas clínicas, y puede conducir a la inactivación de la L-asparaginasa.

Las reacciones alérgicas se han observado muy frecuentemente después de la administración de L-asparaginasa (en aproximadamente 20-35% de los pacientes) durante el tratamiento y pueden tomar la forma de eritema local, urticaria y dolor en el lugar de la inyección. Hasta 10% de shocks anafilácticos y broncoespasmos pueden ocurrir.

La probabilidad de reacciones alérgicas aumenta con el número de dosis administradas. Sin embargo, en raros casos, pueden producirse reacciones alérgicas en la primera administración de L-asparaginasa.

En algunos pacientes, los anticuerpos neutralizantes de la L-asparaginasa pueden formarse sin la aparición de síntomas clínicos de hipersensibilidad. Sin embargo, estos anticuerpos pueden conducir a una inactivación más o menos rápida y por lo tanto a la eliminación acelerada de L-asparaginasa ("inactivación silenciosa"). Por lo tanto, es aconsejable medir el nivel de L-asparaginasa (para detalles, véase Boos, J. y otros, Eur. J. Cancer 32A: 1544 - 50 (1996) o Lanvers, C. et al.; Anal. Biochem. 309: 117 - 126 (2002) y, alternativamente, la información del producto Medac Asparaginase-Activity-Test (MAAT)).

Las pruebas intracutáneas pre no excluyen el riesgo de reacciones anafilácticas. Si ocurren síntomas alérgicos, el fármaco debe interrumpirse inmediatamente. Dependiendo de la gravedad del cuadro clínico, se indica como contramedida la administración de agentes antihistamínicos, cortisona y, en caso necesario, sustancias estabilizadoras de la circulación.

En la mayoría de los casos, el tratamiento puede continuarse cambiando a una preparación de L-asparaginasa diferente.

11. Trastornos hepatobiliares:

Los cambios en los parámetros del hígado son muy comunes. Un aumento no dependiente de la dosis de fosfatasa alcalina, Transaminasas séricas, LDH, amoniaco (Hiperamonemia) y se ha observado bilirrubina sérica. Se puede observar con mucha frecuencia un hígado graso. Ha habido informes raros de colestasis, ictericia, células hepáticas necrosis e insuficiencia hepática con resultado fatal.

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



El deterioro de la síntesis de proteínas puede conducir a una disminución de las proteínas séricas. Los niveles de albúmina sérica experimentan una disminución no dependiente de la dosis durante el tratamiento en la mayoría de los pacientes. Las fracciones $\alpha 2$ y β parecen ser más frecuentemente afectadas, mientras que la fracción $\alpha 1$ no se modifica. Dado que el nivel de albúmina sérica es importante para la función de unión y transporte de algunos fármacos, el nivel de albúmina sérica debe ser monitoreado, particularmente si se utiliza la terapia combinada. Edema puede ocurrir como resultado de Hipoalbuminemia.

Durante o después del final del tratamiento con L-asparaginasa, el nivel de amilasa sanguínea puede aumentar. En tales casos, no se debe administrar L-asparaginasa adicional.

Interacciones:

Interacciones Medicamentosas:

Vincristina: Un incremento en la toxicidad y el riesgo de aparición de reacciones de tipo anafiláctico pueden ser asociadas con la administración de Vincristina conjuntamente o inmediatamente después del tratamiento con Asparaginasa.

Prednisona: El uso concomitante de Prednisona y Asparaginasa puede incrementar el riesgo de un cambio en los parámetros de la coagulación (Por ejemplo, un decrecimiento en los niveles del Fibrinógeno y el AT III).

Metotrexate y Citarabina: Metotrexate y Citarabina pueden interferir en diferentes formas: La administración previa de estas sustancias pueden incrementar sinérgicamente el efecto de la Asparaginasa. La administración subsecuente puede atenuar antagonicamente el efecto de la Asparaginasa.

Medicamentos en General: Asparaginasa puede incrementar la toxicidad de otros medicamentos, por su influencia sobre la función hepática.

Anticoagulantes

El uso de L-Asparaginasa Medac puede conducir a factores fluctuantes de la coagulación. Esto puede promover la tendencia a sangrado y/o trombosis.

Por lo tanto, se necesita precaución cuando se administran simultáneamente anticoagulantes como cumarina, heparina, dipiridamol, ácido acetilsalicílico o antiinflamatorios no esteroideos.

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



□ **Vacunación**

Como resultado de la situación general y teniendo en cuenta la combinación más utilizada quimioterapia y la enfermedad subyacente, la vacunación concomitante con vacunas vivas aumenta el riesgo de infección grave. Por lo tanto, la inmunización con vacunas vivas debe tener lugar al menos 3 meses después de la finalización del tratamiento antileucémico

Vía de administración:
Vía Intramuscular (IM)
Intravenosa (IV)

Dosificación y Grupo etario: Posología, forma de administración y duración del tratamiento

La administración de Asparaginasa 10000 medac debería realizarse únicamente bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento anticanceroso.

Se aconseja realizar la prueba de Prick (Colocar por medio de una sonda 1 gota de la solución ya preparada sobre el lado interno del antebrazo y luego evitando el sangrado puncionar con una lanceta estéril en la epidermis a través de la gota. Luego de 3 minutos retirar la gota con una gaza. Esperar otros 20 minutos y observar las reacciones: no es aconsejable iniciar la terapia con L- Asparaginasa en caso de haber eritema y formación de pápulas) ó una prueba intracutánea (diversas concentraciones en sus diluciones respectivas) antes de iniciar con el tratamiento y antes de cada session para de esta manera disminuir el riesgo de posibles reacciones de hipersensibilidad mediadas por la IgE.

Se recomienda administrar una infusión de prueba (una infusión de 1000 U i.v.) una hora antes del tratamiento intravenoso, puesto que existen también reacciones de hipersensibilidad mediadas por por a IgG y IgM.

La dosis intravenosa promedio diaria en al monoterapia es de 200 U/Kg de peso para niños y 6000 U/m² para adultos. Estas dosis pueden aumentarse según el caso hasta 1000 U/Kg de peso y más. Dosificaciones más elevadas (1500 U/kg ó 45000 U/m² y más) se utilizan más en tratamientos cíclicos (por ej: 2 veces a la semana) Bajo esta dosificación es la administración intravenosa obligatoria.

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



La Asparaginasa 10000 medac se utiliza más en protocolos de quimioterapia combinada con otros citostáticos. En estos casos existen otras indicaciones en cuanto a la forma de aplicación, la dosificación, y la duración del tratamiento. La dosis media para aplicaciones intramusculares es de 100 a 400 U/Kg día ó 3000-12000 U/m² día. En estos casos no debe administrarse más de 5000 U/2 ml en el lugar de aplicación. Si es necesario administrar más de 5000 U como dosis única, entonces se recomienda más de un lugar de aplicación.

Forma de administración

Para la administración de una infusión intravenosa continua, se disuelve la cantidad calculada de L- Asparaginasa en 250-500 ml de solución salina fisiológica y se infunde por algunas horas.

El polvo se disuelve en 4,0 ml de agua para inyecciones, los cuales se inyectan en el frasco ampolla por medio de una jeringuilla tomando en cuenta que el líquido solo roce las paredes.

Luego se gira sin agitar el frasco ampolla (evitar la formación de espuma). La solución a utilizarse es opaca.

La solución ya reconstituida puede según los esquemas de tratamientos aplicarse intramuscularmente sin necesidad de diluirse.

La sustancia una vez reconstituída (4,0 ml de agua para inyecciones) se mantiene a temperatura ambiente por 6 horas.

Duración del tratamiento

La Asparaginasa 10000 medac debe utilizarse tanto en la monoterapia como en las terapias combinadas hasta completar un ciclo de tratamiento. Si se presentan efectos colaterales ó causa daños orgánicos se debe considerar prudente interrumpir el tratamiento con la Asparaginasa 10000 medac

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. 2018006411 emitido mediante Acta No. 02 de 2018, numeral 3.2.3.4 con

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



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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017181890
- Información para prescribir allegada mediante Acta No. 2017181890

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al Acta No. 02 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.4., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica con fines de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta no se da respuesta a algunos requerimientos de calidad lo cual no permite hacer un balance riesgo beneficio favorable del producto.

3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.7.1 ESPONJA CON CLORHEXIDINA

Radicado : 20181216510
Fecha : 22/10/2018

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora indicar la clasificación del producto de la referencia, teniendo en cuenta que en el país hay paños con el mismo principio activo con Registro Sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que dada las características del producto de la referencia no es considerado un medicamento, debe ser clasificado como dispositivo médico.

3.7.2 SOFTALIND VISCORUB

Radicado : 20181237664
Fecha : 20/11/2018
Interesado : B. Braun Medical S.A.

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



Composición: Cada 100ml de gel contiene 45g de etanol y 18g de propanol

Forma farmacéutica: gel

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar si el producto Softalind Viscorub puede ser catalogado como un medicamento. Lo anterior considerando que en la norma farmacológica se encuentra registrado un producto en gel con Alcohol etílico y Alcohol Isopropílico en 63g, dicho producto está amparado bajo el ítem Antisépticos y desinfectantes con el código ATC D08AX08.

Pendiente pasar a sala plena. Tener en cuenta Acta No. 02 de 2018 Conjunta SEMNNIMB- SEDMRDI y Acta No. 17 de 2018 SEM.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora remite a la Dirección de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías.

3.7.3. TRAZIMERA® (TRASTUZUMAB)

Radicado : 20181240310 / 20181240400
Fecha : 22/11/2018
Interesado : Lloreda Camacho & co

El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora alcance al radicado No. 20181160852 con el fin de que se pronuncie de fondo sobre la información sanitaria del producto de la referencia en el caso que encuentre algún indicio de incumplimiento de la normatividad sanitaria en materia de medicamentos biológicos, más si se tiene en cuenta que el mismo fabricante ha asegurado públicamente que la inscripción de sus productos biosimilares fue objetada por la U.S. FDA.

CONCEPTO: la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo de la información.

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



3.7.4. ACETAMINOFEN

Radicado : 20181251316

Fecha : 07/12/2018

Interesado : GlaxoSmithKline Consumer HealthCare Colombia S.A.S.

El interesado solicita a Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de los siguientes puntos:

- Reconsiderar la restricción de dosis de acetaminofén en productos de venta libre que plantea la SEMNNIMB de Comisión Revisora, esto de acuerdo con la información aportada al INVIMA
- En caso de que no se considere viable el punto anterior y con el objeto de construir una alternativa viable, respetuosamente se solicita evaluar las siguientes alternativas como opción frente a la recomendación posológica de los productos OTC que contienen acetaminofén; las cuales están alineadas al concepto emitido en el numeral 3.1.1 de las actas 13 y 14, no entran en contravía de la resolución 886 de 2004 y permite que la recomendación del INVIMA no se aleje de los rangos posológicos aceptados en la práctica clínica internacional ni a lo aceptado por las autoridades de referencia a nivel mundial.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda que la información posológica debe ser de la siguiente manera:

Información en Artes del Producto:

- **Via oral únicamente**
- **1 tableta cada 4-6 horas según sea requerido hasta máximo de 6 tabletas al día**
- **No exceder la dosis recomendada**
- **Use la dosis más baja y el tiempo más corto necesario para tratar los síntomas**
- **Tiempo mínimo entre cada dosis: 4 horas**

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



- Si los síntomas persisten o no mejoran, bajo la recomendación de un profesional de la salud autorizado, consuma 2 tabletas por dosis, sin exceder 6 tabletas al día.
- No use por más de 3 días sin consultar al médico.

Información para el médico:

- Vía oral únicamente
- 500 miligramos cada 4-6 horas según sea requerido hasta máximo de 3 gramos al día
- No exceder la dosis recomendada
- Use la dosis más baja y el tiempo más corto necesario para tratar los síntomas. Tiempo mínimo entre cada dosis: 4 horas.
- Si los síntomas persisten o no mejoran, puede recomendar hasta un gramo por dosis, sin exceder 3 gramos día.

3.7.5. SOFTALIND VISCORUB

Radicado : 20181237664
Fecha : 20/11/2018
Interesado : B. Braun Medical S.A.

Composición: Cada 100ml de gel contiene 45g de etanol y 18g de propanol

Forma farmacéutica: gel

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar si el producto Softalind Viscorub puede ser catalogado como un medicamento. Lo anterior considerando que en la norma farmacológica se encuentra registrado un producto en gel con Alcohol etílico y Alcohol Isopropílico en 63g, dicho producto está amparado bajo el ítem Antisépticos y desinfectantes con el código ATC D08AX08.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la

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



Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.7.6. BRINEURA-CERLIPONASA ALFA

Radicado : 20181155675
Fecha : 03/08/2018
Interesado : Biomarin Colombia Ltda

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Enero de 2019 al interesado Biomarin con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Brineura-Cerliponasa Alfa -inotuzumab ozogamicina (conceptos. Acta No. 16 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.1.1., Acta No. 07 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.1.3.).

3.7.7. ADCETRIS-BRENTUXIMAB VEDOTIN

Radicado : 20181155675
Fecha : 03/08/2018
Interesado : Pfizer S.A.S.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Enero de 2019 al interesado Pfizer S.A.S. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Adcetris-Brentuximab vedotin (concepto. Acta No. 03 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.1.1.).

3.8. ACLARACIONES

3.8.1 CHORAGON 5000 U.I.

Expediente : 19982966
Radicado : 2017167376 / 20181165715
Fecha : 17/08/2018
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

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



El Grupo de Apoyo solicita aclarar el concepto emitido por la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora en Acta 16 de 2018, numeral 3.2.3.5, por cuanto el interesado solicitó aprobación de PGR versión 0.4 pero la sala no se pronunció acerca de este.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto del Acta No. 16 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.5., en el sentido de recomendar aprobar la versión 4 del Plan de Gestión de Riesgo. Se debe allegar PSUR conforme a la lista de fechas.

3.8.2. DARZALEX 20 mg/mL

Expediente : 20101895
Radicado : 20181198333

CONCEPTO: La Sala SEMNNIMB aclara el concepto del Acta No. 18 de 2018, numeral 3.2.8.1 en el sentido de indicar que se recomienda aprobar el inserto y la ipp, Versión Julio 09, 2018.

**3.8.3. BERIATE® 250UI
BERIATE® 500UI
BERIATE® 1000UI**

Expediente : 228738/ 228737/ 228736
Radicado : 2017186369 / 20181154263/ 20191011589
Fecha : 01/08/2018
Interesado : Biotoscana Farma S.A

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar la composición señalada en el concepto del acta No. 15 de 2018 SEMNNIMB numeral 3.2.3.1.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 15 de 2018 SEMNNIMB numeral 3.2.3.1., en el sentido de señalar

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



que la composición es la siguiente y no como aparece en el acta de la referencia:

Composición:

- Cada vial contiene 100UI/mL de Factor VIII de coagulación Humano

3.9. NUEVA CONCENTRACIÓN

3.9.1. LIPOMEGA 40

Expediente : 20145401
Radicado : 20181099869 / 20181202161
Fecha : 02/10/2018
Interesado : Procaps S.A.

Composición: Cada capsula blanda de gelatina contiene:

Atorvastatina Cálcica..... 40 mg
Etil Ester Omega 3 84% (EPA + DHA: 840 mg.....1 gr

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda de Gelatina con tipo de dosificación Unigel TM

Indicaciones:

Hipolipemiante para pacientes con hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia que están siendo controlados con ambos principios activos e igual concentración de manera separada.

Prevención secundaria en Enfermedad Cardiovascular.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a atorvastatina, aceites de pescado o a cualquiera de los componentes del producto. Enfermedad hepática activa. Embarazo y lactancia

Precauciones y advertencias:

Se han notificado casos raros de rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria con atorvastatina y con otras drogas en esta clase. Un historial de insuficiencia renal puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de la

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



rabdomiólisis, los pacientes merecen una vigilancia más estrecha de los efectos del músculo esquelético. Las estatinas, como algunas otras terapias hipolipemiantes, se han asociado con anomalías bioquímicas de la función hepática. Las estatinas interfieren con la síntesis de colesterol y, teóricamente, pueden entorpecer la producción de esteroides suprarrenales y / o gonadales. No se ha establecido la seguridad de atorvastatina en niños menores de 10 años. Por ésta misma razón se desaconseja amamantar bebés mientras se recibe este medicamento. Existe una posible asociación entre ácidos Omega 3 y recurrencias más frecuentes de fibrilación auricular o aleteo sintomático en pacientes con paroxismo o fibrilación auricular persistente, particularmente dentro de los primeros 2 a 3 meses de iniciar la terapia.

Reacciones adversas:

Se han reportado raros casos de rabdomiólisis con el uso de estatinas, especialmente si se administran en forma concomitante con ciclosporina, fibratos, eritromicina, niacina o antimicóticos azólicos. Cantidades elevadas (> 10 g/día) de aceite de pescado se asocian con molestias digestivas en algunos individuos.

Interacciones:

Atorvastatina es metabolizado por el citocromo P450 3A4. La administración concomitante de Atorvastatina con fuertes inhibidores de CYP 3A4 puede conducir a aumentos en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. El grado de interacción y la potenciación de los efectos depende de la variabilidad del efecto en CYP 3A4. El jugo de pomelo, contiene uno o más componentes que inhiben el CYP 3A4 y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, especialmente con el consumo excesivo de jugo de pomelo (> 1.2 litros por día). Durante el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa el riesgo de miopatía aumenta con la administración concomitante de ciclosporina, derivados del ácido fibrico, antibióticos macrólidos incluyendo eritromicina, antifúngicos azólicos, inhibidores de la proteasa del VIH o niacina y en raras ocasiones se ha producido rabdomiólisis con disfunción renal secundaria a mioglobinuria. En los casos en los que la administración conjunta de estos medicamentos y atorvastatina sea necesaria, debe valorarse cuidadosamente el beneficio y el riesgo. Cuando los pacientes tomen medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, se recomienda la dosis de inicio de atorvastatina más baja. Se ha de considerar en el caso de ciclosporina, claritromicina e itraconazol, la dosis más baja disponible y se recomienda el seguimiento clínico de estos pacientes. La administración conjunta de atorvastatina y un anticonceptivo oral aumentan los valores de AUC para la

Acta No. 01 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

noretindrona y etinilestradiol. Estos aumentos deben considerarse al seleccionar un anticonceptivo oral para una mujer tomando atorvastatina.

Los ácidos omega-3 tienden a aumentar el tiempo de sangría. Ácidos omega-3 se han administrado conjuntamente con warfarina sin que se hayan producido complicaciones hemorrágicas. No obstante, ha de controlarse el tiempo de protrombina al administrar Ácidos omega-3 conjuntamente con warfarina o al suspenderse el tratamiento con Ácidos omega-3.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Se sugiere en general una cápsula diaria con la cena. La dosis máxima recomendada de atorvastatina es de 80 mg/día.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018010481 emitido mediante Acta No. 23 de 2018, numeral 3.1.6.1 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la Evaluación Farmacológica de la nueva concentración para el producto de la referencia.

Adicionalmente, en el Acta No. 37 de 2018 SEM, numeral 3.1.6.6., la Sala considero necesario aplazar el estudio del producto de la referencia por cuanto necesitaba mayor estudio por parte de la SEMNNIMB. Por tanto, dado lo anterior la Sala considero adicionalmente necesario ver el tema de referencia junto con la unificación de ácidos omega 3.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 23 de 2018 SEM, numeral 3.1.6.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia teniendo en cuenta que los estudios clínicos presentados se refieren a concentraciones distintas a las del producto de la referencia, con baja casuística y corto seguimiento lo cual no permite hacer un balance riesgo beneficio favorable. Igualmente, en el estudio

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



Bayse *et al* de 2010 no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para los desenlaces LDL y apolipoproteína en quienes recibieron 4 g/día de ácidos omega 3 adicionales a la atorvastatina.

Adicionalmente, un reciente metaanálisis desarrollado por un grupo de reconocida trayectoria, en el que se incluyeron 79 estudios clínicos controlados, con 112.059 pacientes, no evidenció beneficios de la administración de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (omega 3 de cadena larga, incluyendo ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA)) en los desenlaces cardiovasculares.

3.1.13 UNIFICACIONES

3.1.13.1. ACIDOS OMEGA 3 AL 60%

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo ácidos omega 3 en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada capsula blanda contiene Acidos Omega 3 al 60% equivalente a 720 mg de Acidos Grasos Polinsaturados Omega 3 (390.000 mg de Acido Eicosapentaenoico y 330.000 mg de Acido Docosahexaenoico)

Forma farmacéutica: Cápsula blanda.

Indicaciones:

Tratamiento coadyuvante de las hiperlipidemias con niveles mayores de 500 mg/dl de triglicéridos en aquellos pacientes que no responden adecuadamente a las medidas de dieta y ejercicio.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 o a cualquiera de los excipientes.



Advertencias y Precauciones:

Un reciente metaanálisis desarrollado por un grupo de reconocida trayectoria, en el que se incluyeron 79 estudios clínicos controlados, con 112.059 pacientes, no evidenció beneficios de la administración de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (OMEGA 3 de cadena larga, incluyendo ácido eicosapentaenoico (epa) y ácido docosahexaenoico (dha)) en los desenlaces cardiovasculares.

Una extensa y exhaustiva revisión sistemática del efecto del omega 3 sugiere que el incremento de EPA y DHA tiene poco o ningún efecto sobre la mortalidad o enfermedad cardiovascular.

Dado el incremento moderado en el tiempo de sangrado (con la dosis elevada, es decir, 4 cápsulas al día), los pacientes que reciben tratamiento anticoagulante deben estar monitorizados y la dosis de anticoagulantes debe ajustarse cuando sea necesario.

Debe tenerse en cuenta el incremento del tiempo de sangrado en pacientes con un riesgo elevado de hemorragia (debido a un traumatismo grave, intervención quirúrgica, etc.).

Los ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 no están indicados en caso de hipertrigliceridemia exógena (hiperquilomicronemia de tipo 1). La experiencia con ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 en casos de hipertrigliceridemia endógena secundaria es limitada (especialmente en diabetes no controlada). No se dispone de experiencia en relación al tratamiento de la hipertrigliceridemia en combinación con fibratos.

Los ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA) se obtienen del aceite de diferentes pescados. Se desconoce si los pacientes con alergia al pescado y/o mariscos tienen un riesgo aumentado de reacción alérgica a los ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3, por lo cual deben usarse con precaución en estos pacientes.

Es necesario llevar a cabo un control regular de la función hepática (aspartato aminotransferasa - AST y alanina aminotransferasa - ALT) en pacientes con

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



insuficiencia hepática (particularmente con dosis elevada, es decir, 4 cápsulas al día).

En algunos pacientes, los ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 aumentan los niveles de colesterol LDL. Los niveles de colesterol LDL deben ser monitoreados periódicamente durante el uso de este medicamento.

Fibrilación Auricular Recurrente (AF) o Flutter

En un ensayo doble ciego controlado con placebo de 663 pacientes con FA paroxística sintomática (n = 542) o FA persistente (n = 121), se observó FA recurrente o aleteo en pacientes aleatorizados para ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 que recibieron 8 cápsulas / día durante 7 días y 4 cápsulas / día después durante 23 semanas a una tasa más alta en relación con el placebo. Los pacientes en este ensayo tenían una mediana en la línea de base de triglicéridos de 127 mg / dL, no tenían enfermedad cardíaca estructural sustancial, no estaban recibiendo terapia antiarrítmica (control de frecuencia permitido) y estaban en ritmo sinusal normal al inicio.

A las 24 semanas, en el estrato de FA paroxística, hubo 129 (47%) primeros episodios sintomáticos de FA o eventos de aleteo en el grupo placebo y 141 (53%) en el grupo de ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 [resultado final primario, HR 1.19; IC del 95%: 0,93; 1,35]. En el estrato de FA persistente, hubo 19 (35%) eventos en el grupo placebo y 34 (52%) eventos en el grupo de ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 [HR 1.63; IC del 95%: 0,91, 2,18]. Para ambos estratos combinados, el HR fue de 1.25; IC 95% 1.00, 1.40. Aunque la importancia clínica de estos resultados es incierta, existe una posible asociación entre los ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 y la mayor frecuencia de recurrencia de fibrilación o aleteo auricular sintomático en pacientes con fibrilación auricular paroxística o persistente, especialmente durante los primeros 2 a 3 meses de iniciar la terapia.

Los ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 no están indicados para el tratamiento de la FA o el aleteo.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos suficientes en relación al uso de ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 en mujeres embarazadas.

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



Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial para los humanos. Los ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 deben usarse durante el embarazo solo si el potencial beneficio para la paciente justifica el potencial riesgo para el feto.

Lactancia

Estudios con ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 han demostrado su excreción en la leche humana, por lo cual se deben administrar con precaución durante la lactancia.

Fertilidad

No se dispone de datos al respecto.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No relevante.

Dosificación y Grupo Etario:

Se debe valorar el nivel de triglicéridos antes de iniciar el tratamiento. Se recomienda identificar otras causas de hipertigliceridemia (por ejemplo, diabetes mellitus, hipotiroidismo o medicamentos) e instaurar su manejo apropiado. Los pacientes deben ser instruidos para seguir una dieta baja en lípidos, la cual deben continuar aun con el tratamiento con ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3.

Adultos y ancianos menores de 70 años

- **Hipertrigliceridemia: El tratamiento inicial es de 2 gramos al día. Si no se obtiene una respuesta adecuada, la dosis podría incrementarse hasta 4 gramos por día.**

Las cápsulas se pueden tomar con las comidas para evitar molestias gastrointestinales. Las cápsulas no se deben partir, masticar o disolver.

Población pediátrica

Acta No. 01 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 eficacia y la seguridad del uso de ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 en pacientes pediátricos, por lo cual no están indicados en niños o adolescentes.

Poblaciones especiales

No se dispone de datos en relación al uso de ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 en pacientes ancianos mayores de 70 años y en pacientes con insuficiencia hepática, y la información relativa a su uso en pacientes con insuficiencia renal, resulta limitada.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones:

Anticoagulantes orales: Los ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 se han administrado conjuntamente con warfarina sin complicaciones hemorrágicas. Sin embargo, debe controlarse el tiempo de protrombina cuando se inicie el tratamiento combinado o cuando se interrumpa el tratamiento con ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3.

Algunos estudios han demostrado incremento en el tiempo de sangrado con ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3, por lo tanto los pacientes que reciben anticoagulantes u otros medicamentos que alteran la coagulación (por ejemplo, agentes antiplaquetarios) deben ser monitorizados periódicamente.

Reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas al tratamiento con ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 se ha definido como se indica a continuación: 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 ($< 1/10.000$), incluyendo las comunicaciones aisladas.

Infecciones e infestaciones:

Poco frecuentes: gastroenteritis.

Trastornos del sistema inmunológico:

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



Poco frecuentes: hipersensibilidad.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Raras: hiperglucemia.

Trastornos del sistema nervioso:

Poco frecuentes: mareo, disgeusia.

Raras: cefalea.

Trastornos vasculares:

Muy raras: hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy raras: sequedad nasal.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: dispepsia, náuseas.

Poco frecuentes: dolor abdominal, trastornos gastrointestinales, gastritis, dolor en la zona superior del abdomen.

Raras: dolor gastrointestinal.

Muy raras: hemorragia digestiva baja.

Trastornos hepatobiliares:

Raras: trastornos hepáticos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Raras: acné, erupción prurítica.

Muy raras: urticaria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Raras: trastornos mal definidos.

Exploraciones complementarias:

Muy raras: recuento elevado de leucocitos, lactato deshidrogenasa elevada en sangre.

Se han notificado incrementos moderados de transaminasas en pacientes con hipertrigliceridemia.

Acta No. 01 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

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

Siendo las 16:00 del día 31 de Enero de 2019, se da por terminada la sesión ordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMNNIMB

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRIGUEZ VILLANUEVA
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

CLAUDIA YANETH NIÑO CORDERO

Miembro SEMNNIMB

JOHANNA ANDREA GARCIA CORTES

Miembro SEMNNIMB

Acta No. 01 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

ROSANA RAMIREZ PEDREROS
Miembro SEMNNIMB

LAURA ANGÉLICA PINEDA VELANDIA
Miembro SEMNNIMB

MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL
Miembro SEMNNIMB

ANGELICA GINNETH FULA ARGUELLO
Miembro SEMNNIMB

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEMNNIMB

FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB

Acta No. 01 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
(t) 2948700
www.invima.gov.co

