

## COMISIÓN REVISORA

### SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 02 DE 2018

SESIÓN ORDINARIA

26, 27, y 28 DE FEBRERO y 1 DE MARZO DE 2018

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
  - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS
    - 3.1.1 MOLÉCULAS NUEVAS
    - 3.1.2 MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
  - 3.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
    - 3.2.1 MOLÉCULAS NUEVAS
    - 3.2.2 MOLÉCULAS COMPETIDORAS (REGISTRO SANITARIO NUEVO)
    - 3.2.3 RENOVACIONES
    - 3.2.4 MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
    - 3.2.8 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN
  - 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS
  - 3.4 ACLARACIONES

### DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

#### 1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 7:30 horas se da inicio a la sesión 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:

Jorge Eliecer Olarte Caro  
Jesualdo Fuentes González

Manuel José Martínez Orozco  
Mario Francisco Guerrero Pabón  
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez  
Jose Gilberto Orozco Díaz  
Claudia Yaneth Niño Cordero  
Johanna Andrea García Cortes  
Laura Angélica Pineda Velandia  
Rosana Ramirez 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. 05 de 2017 Primera Parte SEMNNIMB  
Acta No. 05 de 2017 Segunda Parte SEMNNIMB  
Acta No. 01 de 2018 SEMNNIMB  
Acta No. 01 Segunda Parte de SEMNNIMB

## 3. TEMAS A TRATAR

### 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

#### 3.1.1 MOLÉCULAS NUEVAS

##### 3.1.1.1 GRALIDEX

Expediente : 20120814  
Radicado : 2016182035 / 2017075473  
Fecha : 30/05/2017  
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 0.5 mg de anagrelida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Gralidex está indicado para la reducción del recuento elevado de plaquetas en pacientes de riesgo con trombocitemia esencial (TE) que no toleran el tratamiento que están siguiendo o cuyo recuento de plaquetas no disminuye hasta un nivel aceptable con dicho tratamiento.

#### Paciente de riesgo

Un paciente de riesgo con trombocitemia esencial se define por una o más de las siguientes características:

- > 60 años de edad o
- Recuento de plaquetas > 1000 x 10<sup>9</sup>/l o
- Antecedentes de acontecimientos trombohemorrágicos

#### Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a anagrelida o a alguno de los excipientes incluidos en la formulación
- Pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.
- Pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min).
- Gralidex contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.
- No se recomienda el uso durante el embarazo. Debe interrumpirse la lactancia durante el uso de Anagrelida.

#### Precauciones y advertencias:

##### Insuficiencia hepática

Se deben valorar los riesgos y beneficios potenciales del tratamiento con anagrelida en un paciente con insuficiencia hepática leve antes de iniciar el tratamiento. No se recomienda el uso del medicamento en pacientes con transaminasas altas (> 5 veces el límite superior del nivel normal).

##### Insuficiencia renal

Se deben valorar los riesgos y beneficios potenciales del tratamiento con anagrelida en un paciente con insuficiencia renal antes de iniciar el tratamiento.

#### Monitorización

El tratamiento requiere una supervisión clínica exhaustiva del paciente, la cual incluye un hemograma completo (hemoglobina y recuentos de leucocitos y plaquetas), valoración de la función hepática (ALT y AST), función renal (creatinina sérica y urea) y electrolitos (potasio, magnesio y calcio).

#### Plaquetas

El recuento de plaquetas aumentará en el plazo de 4 días tras interrumpir el tratamiento con anagrelida y volverá a los niveles previos al tratamiento tras un periodo de 10 a 14 días.

### Cardiovascular

Se han notificado casos de acontecimientos cardiovasculares adversos graves que incluyen casos de torsade de pointes, taquicardia ventricular, cardiomiopatía, cardiomegalia e insuficiencia cardiaca congestiva.

Se debe tener precaución cuando se utilice anagrelida en pacientes con factores de riesgo conocidos de prolongación del intervalo QT, tales como el síndrome de QT largo congénito, antecedentes conocidos de prolongación del intervalo QTc adquirida, medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc e hipopotasemia. También se debe tener cuidado en poblaciones que puedan tener una concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) mayor de anagrelida o de su metabolito activo, 3-hidroxi-anagrelida, p. ej. insuficiencia hepática o uso con inhibidores de CYP1A2.

Se aconseja vigilar estrechamente cualquier efecto en el intervalo QTc. Se recomienda realizar una exploración cardiovascular previa al tratamiento que incluya un ECG y una ecocardiografía basales en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con anagrelida. Se debe vigilar periódicamente a todos los pacientes durante el tratamiento (p. ej., ECG o ecocardiografía) para determinar si hay pruebas de efectos cardiovasculares que puedan requerir una exploración e investigación cardiovasculares adicionales. Se deben corregir la hipopotasemia o la hipomagnesemia antes de administrar anagrelida y se deben controlar periódicamente durante el tratamiento.

La anagrelida es un inhibidor de la fosfodiesterasa III dependiente de AMP cíclico y debido a sus efectos inótrupos y cronótrupos positivos, la anagrelida se debe usar con precaución en pacientes de cualquier edad con alguna afección cardiaca manifiesta o sospechada. Además, también han ocurrido acontecimientos adversos cardiovasculares graves en pacientes sin sospecha de enfermedad cardiaca y con pruebas cardiovasculares pretratamiento normales.

La anagrelida se debe usar solo si los beneficios potenciales del tratamiento son mayores que los riesgos potenciales.

### Población pediátrica

El volumen de datos disponibles sobre el uso de anagrelida en esta población es muy limitado, y la anagrelida debe utilizarse con precaución en este grupo de pacientes.

Al igual que en la población adulta, se debe realizar un hemograma completo y una evaluación de la función cardiaca, hepática y renal antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el mismo.

La enfermedad puede progresar a mielofibrosis o a leucemia mieloide aguda (LMA). Aunque se desconoce la tasa de dicha progresión, el curso de la enfermedad es más largo en los niños y pueden, por tanto, correr mayor riesgo de que se transforme en enfermedad maligna, en comparación con los adultos. Se debe vigilar periódicamente a los niños por si presentan progresión de la enfermedad de acuerdo con las prácticas clínicas habituales, tales como una exploración física, una evaluación de los marcadores de enfermedad relevantes y una biopsia de médula ósea.

Se debe evaluar inmediatamente cualquier anomalía y se deben tomar las medidas oportunas, que también pueden incluir la reducción, interrupción o suspensión de la dosis.

#### Interacciones clínicamente relevantes

La anagrelida es un inhibidor de la fosfodiesterasa III (PDE III) dependiente de AMP (monofosfato de adenosina) cíclico. No se recomienda el uso concomitante de anagrelida con otros inhibidores de la PDE III como milrinona, amrinona, enoximona, olprinona y cilostazol.

El uso concomitante de anagrelida y ácido acetilsalicílico se ha asociado a acontecimientos hemorrágicos mayores.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con anagrelida.

##### Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de anagrelida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Por lo tanto, no se recomienda utilizar Xagrid durante el embarazo.

En caso de utilizar anagrelida durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras está utilizando el medicamento, se le debe informar sobre los posibles riesgos para el feto.

##### Lactancia

Se desconoce si anagrelida/metabolitos se excreta en la leche materna. Los datos disponibles en animales muestran que anagrelida/metabolitos se excreta en la

leche. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con anagrelida.

#### Fertilidad

No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de anagrelida en la fertilidad. En ratas macho, no hubo ningún efecto en la fertilidad ni en la función reproductora con anagrelida. En ratas hembra, con dosis que superaban el intervalo terapéutico, anagrelida afectó a la implantación.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Durante el desarrollo clínico, se han descrito con frecuencia casos de mareo. Se recomienda a los pacientes no conducir ni utilizar máquinas mientras estén tomando anagrelida si experimentan mareos

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

La seguridad de anagrelida se ha analizado en 4 estudios clínicos abiertos. En 3 de estos estudios, se analizó la seguridad en 942 pacientes que recibieron anagrelida a una dosis media de aproximadamente 2 mg/día. En estos estudios, 22 pacientes recibieron anagrelida durante un periodo máximo de 4 años.

En el estudio posterior, se analizó la seguridad en 3660 pacientes que recibieron anagrelida a una dosis media de aproximadamente 2 mg/día. En este estudio, 34 pacientes recibieron anagrelida durante un periodo máximo de 5 años.

Las reacciones adversas asociadas a la anagrelida descritas con más frecuencia fueron dolor de cabeza en aproximadamente un 14 %, palpitaciones en aproximadamente un 9 %, retención de líquidos y náuseas en aproximadamente un 6 % y diarrea en un 5 % de los casos. Estas reacciones farmacológicas adversas son previsibles teniendo en cuenta la farmacología de anagrelida (inhibición de la PDE III). El ajuste gradual de la dosis puede ayudar a reducir estas reacciones.

#### Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se presentan las reacciones adversas que han ocurrido en los estudios clínicos, los estudios de seguridad poscomercialización y las notificaciones espontáneas. Dentro de la clasificación de órganos del sistema, se enumeran conforme a la siguiente convención sobre frecuencia: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia

#### Interacciones:

### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se ha realizado un número limitado de estudios farmacocinéticos y/o farmacodinámicos para investigar las posibles interacciones entre la anagrelida y otros medicamentos [4].

### Efectos de otros principios activos sobre anagrelida

- La anagrelida se metaboliza principalmente por la enzima CYP1A2. Se sabe que la enzima CYP1A2 se inhibe con varios medicamentos como fluvoxamina y enoxacina y que dichos medicamentos pueden, en teoría, influir negativamente en el aclaramiento de la anagrelida.
- Los estudios de interacción in vivo realizados con seres humanos han demostrado que la digoxina y la warfarina no afectan a las propiedades farmacocinéticas de la anagrelida.

### Efectos de la anagrelida sobre otros principios activos

- La anagrelida presenta una ligera actividad inhibidora con respecto a la enzima CYP1A2, lo que puede representar un potencial teórico de interacción con otros medicamentos administrados conjuntamente que compartan el mismo mecanismo de aclaramiento (por ejemplo, teofilina).
- La anagrelida es un inhibidor de la PDE III. Los efectos de los medicamentos con propiedades similares, como es el caso de los inótrópos milrinona, enoximona, amrinona, olprinona y cilostazol, se pueden agravar con el uso de anagrelida.
- Los estudios de interacción in vivo realizados con seres humanos han demostrado que la anagrelida no afecta a las propiedades farmacocinéticas de la digoxina o warfarina.
- A las dosis recomendadas para el tratamiento de la trombocitemia esencial, la anagrelida puede potenciar los efectos de otros medicamentos que inhiben o modifican la función plaquetaria (por ejemplo, el ácido acetilsalicílico).
- Un ensayo clínico de interacción realizado en sujetos sanos demostró que la coadministración de dosis repetidas de 1 mg de anagrelida y 75 mg de ácido acetilsalicílico una vez al día puede potenciar los efectos de antiagregación plaquetaria de cada principio activo en comparación con la administración de ácido acetilsalicílico en monoterapia. En algunos pacientes con TE tratados concomitantemente con ácido acetilsalicílico y anagrelida se produjeron hemorragias mayores.

Por lo tanto, antes de iniciar el tratamiento se deben evaluar los posibles riesgos del uso concomitante de anagrelida con ácido acetilsalicílico, particularmente en pacientes con un perfil de riesgo de hemorragia alto.

La anagrelida puede provocar trastornos intestinales en algunos pacientes e impedir la absorción de los anticonceptivos hormonales orales.

### Interacciones con los alimentos

- Los alimentos retrasan la absorción de la anagrelida, pero no alteran significativamente la exposición sistémica a la misma.
- Los efectos de los alimentos en la biodisponibilidad no se consideran clínicamente relevantes para el uso de la anagrelida.

### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

### Vía de administración: Oral

### Dosificación y Grupo Etario:

La dosis y forma de uso de este medicamento debe ser indicada por un médico con experiencia en el control de la Trombocitemia esencial

### Posología

La dosis inicial recomendada de anagrelida es de 1 mg/día administrada por vía oral dividida en dos tomas (0,5 mg/toma).

La dosis inicial se debe mantener durante un mínimo de una semana. Tras una semana, la dosis se puede ajustar de forma individual hasta obtener la dosis eficaz mínima para reducir y/o mantener un recuento de plaquetas inferior a  $600 \times 10^9/l$ , el nivel ideal es entre  $150 \times 10^9/l$  y  $400 \times 10^9/l$ . El aumento de la dosis no puede superar los 0,5 mg/día en una sola semana y la dosis única máxima recomendada no puede superar los 2,5 mg. Durante el desarrollo clínico se utilizaron dosis de 10 mg/día.

Los efectos del tratamiento con anagrelida se deben controlar de forma periódica. Si la dosis inicial es  $> 1$  mg/día, el recuento de plaquetas se debe realizar cada dos días durante la primera semana de tratamiento y después una vez a la semana, como mínimo, hasta alcanzar una dosis de mantenimiento estable. Por regla general, se observará un descenso en el recuento de plaquetas en un periodo de 14 a 21 días a partir del inicio del tratamiento y en la mayoría de los pacientes se observará una respuesta terapéutica mantenida adecuada con una dosis de 1 a 3 mg/día (para más información sobre los efectos clínicos).

### Pacientes de edad avanzada

Las diferencias farmacocinéticas observadas entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes jóvenes con trombocitemia esencial no justifican el uso de una posología inicial ni una fase de ajuste de dosis diferente para alcanzar una pauta posológica óptima con anagrelida para cada paciente individual.



Durante el desarrollo clínico, aproximadamente el 50 % de los pacientes tratados con anagrelida tenían más de 60 años y no fue necesaria una modificación de la dosis debida a la edad. Sin embargo, como se esperaba, los pacientes en este grupo de edad presentaron una incidencia dos veces mayor de acontecimientos adversos graves (principalmente cardíacos).

#### Insuficiencia renal

Los datos farmacocinéticos en esta población de pacientes son limitados. Se deben valorar los riesgos y los beneficios potenciales del tratamiento con anagrelida en un paciente con insuficiencia renal antes de iniciar el tratamiento.

#### Insuficiencia hepática

Los datos farmacocinéticos en esta población de pacientes son limitados. No obstante, el metabolismo hepático es la principal vía de aclaramiento de la anagrelida y se prevé, por tanto, que la función hepática influya en este proceso. Por lo tanto, se recomienda que los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave no sean tratados con anagrelida. Se deben valorar los riesgos y beneficios potenciales del tratamiento con anagrelida en un paciente con insuficiencia hepática leve antes de iniciar el tratamiento.

#### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de anagrelida en niños. La experiencia en niños y adolescentes es muy limitada; anagrelida debe utilizarse con precaución en este grupo de pacientes. En ausencia de unas directrices pediátricas específicas, los criterios diagnósticos de la OMS para el diagnóstico de la trombocitemia esencial en adultos se consideran relevantes para la población pediátrica. Deben seguirse detenidamente las directrices diagnósticas para la trombocitemia esencial y volver a valorar periódicamente el diagnóstico en caso de duda, haciendo todos los esfuerzos para distinguirla de la trombocitosis hereditaria o secundaria, lo que puede incluir un análisis genético y una biopsia de médula ósea.

Normalmente, se contempla el tratamiento citorreductor en los pacientes pediátricos de alto riesgo.

El tratamiento con anagrelida únicamente debe iniciarse cuando el paciente muestre signos de progresión de la enfermedad o presente trombosis. Si se inicia el tratamiento, se deben supervisar con frecuencia los beneficios y los riesgos del tratamiento con anagrelida y se debe evaluar periódicamente la necesidad de seguir con el tratamiento.

El médico responsable decide cuáles son los valores ideales de plaquetas en función de cada paciente concreto.

Se considerará la suspensión del tratamiento en los pacientes pediátricos que no respondan satisfactoriamente al tratamiento después de aproximadamente 3 meses.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017005712 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Inserto versión 01 2016
- Información para prescribir versión 01 2016

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 05 de 2017, numeral 3.1.1.4., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Anagrelida 0, 5 mg cápsulas duras, fabricado por J.Uriach y Compañía S.A. de España frente al producto Xagrid® 0,5 mg cápsulas duras, fabricado por Wasdell Packaging Limited, Reino Unido.”

Por tanto, la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia únicamente con la siguiente información:

**Composición:** Cada cápsula contiene 0.5mg de anagrelida

**Forma farmacéutica:** Cápsula dura

**Indicaciones:** Gralidex está indicado para la reducción del recuento elevado de plaquetas en pacientes de riesgo con trombocitemia esencial (TE) que no toleran el tratamiento que están siguiendo o cuyo recuento de plaquetas no disminuye hasta un nivel aceptable con dicho tratamiento.

#### **Paciente de riesgo**

Un paciente de riesgo con trombocitemia esencial se define por una o más de las siguientes características:

- > 60 años de edad o
- Recuento de plaquetas > 1000 x 10<sup>9</sup>/l o
- Antecedentes de acontecimientos trombohemorrágicos

### Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a anagrelida o a alguno de los excipientes incluidos en la formulación
- Pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.
- Pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min).
- Gralidex contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.
- Debe interrumpirse la lactancia durante el uso de Anagrelida.

### Precauciones y advertencias:

#### No se recomienda el uso durante el embarazo

#### Insuficiencia hepática

Se deben valorar los riesgos y beneficios potenciales del tratamiento con anagrelida en un paciente con insuficiencia hepática leve antes de iniciar el tratamiento. No se recomienda el uso del medicamento en pacientes con transaminasas altas (> 5 veces el límite superior del nivel normal).

#### Insuficiencia renal

Se deben valorar los riesgos y beneficios potenciales del tratamiento con anagrelida en un paciente con insuficiencia renal antes de iniciar el tratamiento.

#### Monitorización

El tratamiento requiere una supervisión clínica exhaustiva del paciente, la cual incluye un hemograma completo (hemoglobina y recuentos de leucocitos y plaquetas), valoración de la función hepática (ALT y AST), función renal (creatinina sérica y urea) y electrolitos (potasio, magnesio y calcio).

#### Plaquetas

El recuento de plaquetas aumentará en el plazo de 4 días tras interrumpir el tratamiento con anagrelida y volverá a los niveles previos al tratamiento tras un periodo de 10 a 14 días.

#### Cardiovascular

Se han notificado casos de acontecimientos cardiovasculares adversos graves que incluyen casos de torsade de pointes, taquicardia ventricular, cardiomiopatía, cardiomegalia e insuficiencia cardiaca congestiva.

Se debe tener precaución cuando se utilice anagrelida en pacientes con factores de riesgo conocidos de prolongación del intervalo QT, tales como el síndrome de QT largo congénito, antecedentes conocidos de prolongación del intervalo QTc adquirida, medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc e hipopotasemia.

También se debe tener cuidado en poblaciones que puedan tener una concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) mayor de anagrelida o de su metabolito activo, 3-hidroxi-anagrelida, p. ej. insuficiencia hepática o uso con inhibidores de CYP1A2.

Se aconseja vigilar estrechamente cualquier efecto en el intervalo QTc.

Se recomienda realizar una exploración cardiovascular previa al tratamiento que incluya un ECG y una ecocardiografía basales en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con anagrelida. Se debe vigilar periódicamente a todos los pacientes durante el tratamiento (p. ej., ECG o ecocardiografía) para determinar si hay pruebas de efectos cardiovasculares que puedan requerir una exploración e investigación cardiovasculares adicionales. Se deben corregir la hipopotasemia o la hipomagnesemia antes de administrar anagrelida y se deben controlar periódicamente durante el tratamiento.

La anagrelida es un inhibidor de la fosfodiesterasa III dependiente de AMP cíclico y debido a sus efectos inótrpos y cronótrpos positivos, la anagrelida se debe usar con precaución en pacientes de cualquier edad con alguna afección cardiaca manifiesta o sospechada. Además, también han ocurrido acontecimientos adversos cardiovasculares graves en pacientes sin sospecha de enfermedad cardiaca y con pruebas cardiovasculares pretratamiento normales.

La anagrelida se debe usar solo si los beneficios potenciales del tratamiento son mayores que los riesgos potenciales.

#### Población pediátrica

El volumen de datos disponibles sobre el uso de anagrelida en esta población es muy limitado, y la anagrelida debe utilizarse con precaución en este grupo de pacientes.

Al igual que en la población adulta, se debe realizar un hemograma completo y una evaluación de la función cardiaca, hepática y renal antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el mismo.

La enfermedad puede progresar a mielofibrosis o a leucemia mieloide aguda (LMA). Aunque se desconoce la tasa de dicha progresión, el curso de la enfermedad es más largo en los niños y pueden, por tanto, correr mayor riesgo de que se transforme en enfermedad maligna, en comparación con los adultos. Se debe vigilar periódicamente a los niños por si presentan progresión de la enfermedad de acuerdo con las prácticas clínicas habituales, tales como una exploración física, una evaluación de los marcadores de enfermedad relevantes y una biopsia de médula ósea.

Se debe evaluar inmediatamente cualquier anomalía y se deben tomar las medidas oportunas, que también pueden incluir la reducción, interrupción o suspensión de la dosis.

**Hipertensión pulmonar: Se han notificado casos de hipertensión pulmonar en pacientes tratados con Anagrelida. Se debe evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de enfermedad cardiopulmonar subyacente antes de iniciar el tratamiento con Anagrelida y durante el mismo.**

**Enfermedades pulmonares intersticiales (incluyendo alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica y neumonitis intersticial) han sido asociados con el uso de Anagrelida en informes post-comercialización. La mayoría de los casos presentaron disnea progresiva asociada a infiltrados pulmonares. El tiempo de inicio oscila entre 1 semana y varios años después de iniciar la Anagrelida. En la mayoría de los casos, los síntomas han mejorado después de la interrupción de la Anagrelida**

#### Interacciones clínicamente relevantes

La anagrelida es un inhibidor de la fosfodiesterasa III (PDE III) dependiente de AMP (monofosfato de adenosina) cíclico. No se recomienda el uso concomitante de anagrelida con otros inhibidores de la PDE III como milrinona, amrinona, enoximona, olprinona y cilostazol.

El uso concomitante de anagrelida y ácido acetilsalicílico se ha asociado a acontecimientos hemorrágicos mayores.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con anagrelida.

#### Embarazo

**No hay datos o estos son limitados relativos al uso de anagrelida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Por lo tanto, no se recomienda utilizar Xagrid durante el embarazo.**

**En caso de utilizar anagrelida durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras está utilizando el medicamento, se le debe informar sobre los posibles riesgos para el feto.**

#### **Lactancia**

**Se desconoce si anagrelida/metabolitos se excreta en la leche materna. Los datos disponibles en animales muestran que anagrelida/metabolitos se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con anagrelida.**

#### **Fertilidad**

**No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de anagrelida en la fertilidad. En ratas macho, no hubo ningún efecto en la fertilidad ni en la función reproductora con anagrelida. En ratas hembra, con dosis que superaban el intervalo terapéutico, anagrelida afectó a la implantación.**

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

**Durante el desarrollo clínico, se han descrito con frecuencia casos de mareo. Se recomienda a los pacientes no conducir ni utilizar máquinas mientras estén tomando anagrelida si experimentan mareos**

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

**La seguridad de anagrelida se ha analizado en 4 estudios clínicos abiertos. En 3 de estos estudios, se analizó la seguridad en 942 pacientes que recibieron anagrelida a una dosis media de aproximadamente 2 mg/día. En estos estudios, 22 pacientes recibieron anagrelida durante un periodo máximo de 4 años.**

**En el estudio posterior, se analizó la seguridad en 3660 pacientes que recibieron anagrelida a una dosis media de aproximadamente 2 mg/día. En este estudio, 34 pacientes recibieron anagrelida durante un periodo máximo de 5 años.**

**Las reacciones adversas asociadas a la anagrelida descritas con más frecuencia fueron dolor de cabeza en aproximadamente un 14 %, palpitations en aproximadamente un 9 %, retención de líquidos y náuseas en aproximadamente un 6 % y diarrea en un 5 % de los casos. Estas reacciones farmacológicas adversas son previsibles teniendo en cuenta la**

farmacología de anagrelida (inhibición de la PDE III). El ajuste gradual de la dosis puede ayudar a reducir estas reacciones.

#### Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se presentan las reacciones adversas que han ocurrido en los estudios clínicos, los estudios de seguridad poscomercialización y las notificaciones espontáneas. Dentro de la clasificación de órganos del sistema, se enumeran conforme a la siguiente convención sobre frecuencia: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia

#### Interacciones:

##### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se ha realizado un número limitado de estudios farmacocinéticos y/o farmacodinámicos para investigar las posibles interacciones entre la anagrelida y otros medicamentos [4].

#### Efectos de otros principios activos sobre anagrelida

- La anagrelida se metaboliza principalmente por la enzima CYP1A2. Se sabe que la enzima CYP1A2 se inhibe con varios medicamentos como fluvoxamina y enoxacina y que dichos medicamentos pueden, en teoría, influir negativamente en el aclaramiento de la anagrelida.
- Los estudios de interacción in vivo realizados con seres humanos han demostrado que la digoxina y la warfarina no afectan a las propiedades farmacocinéticas de la anagrelida.

#### Efectos de la anagrelida sobre otros principios activos

- La anagrelida presenta una ligera actividad inhibidora con respecto a la enzima CYP1A2, lo que puede representar un potencial teórico de interacción con otros medicamentos administrados conjuntamente que compartan el mismo mecanismo de aclaramiento (por ejemplo, teofilina).
- La anagrelida es un inhibidor de la PDE III. Los efectos de los medicamentos con propiedades similares, como es el caso de los inótrópos milrinona, enoximona, amrinona, olprinona y cilostazol, se pueden agravar con el uso de anagrelida.
- Los estudios de interacción in vivo realizados con seres humanos han demostrado que la anagrelida no afecta a las propiedades farmacocinéticas de la digoxina o warfarina.

- A las dosis recomendadas para el tratamiento de la trombocitemia esencial, la anagrelida puede potenciar los efectos de otros medicamentos que inhiben o modifican la función plaquetaria (por ejemplo, el ácido acetilsalicílico).
- Un ensayo clínico de interacción realizado en sujetos sanos demostró que la coadministración de dosis repetidas de 1 mg de anagrelida y 75 mg de ácido acetilsalicílico una vez al día puede potenciar los efectos de antiagregación plaquetaria de cada principio activo en comparación con la administración de ácido acetilsalicílico en monoterapia. En algunos pacientes con TE tratados concomitantemente con ácido acetilsalicílico y anagrelida se produjeron hemorragias mayores.

Por lo tanto, antes de iniciar el tratamiento se deben evaluar los posibles riesgos del uso concomitante de anagrelida con ácido acetilsalicílico, particularmente en pacientes con un perfil de riesgo de hemorragia alto. La anagrelida puede provocar trastornos intestinales en algunos pacientes e impedir la absorción de los anticonceptivos hormonales orales.

**Inductores de CYP1A2 • Los inductores de CYP1A2 (como omeprazol) podrían disminuir la exposición de anagrelida, aumentando su metabolito activo principal. No se han determinado las consecuencias en el perfil de seguridad y de eficacia de anagrelida. Por lo tanto, se recomienda un control clínico y biológico en los pacientes que tomen de forma concomitante inductores de CYP1A2. En caso necesario, se podría realizar un ajuste de la dosis de Anagrelida**

#### Interacciones con los alimentos

- Los alimentos retrasan la absorción de la anagrelida, pero no alteran significativamente la exposición sistémica a la misma.
- Los efectos de los alimentos en la biodisponibilidad no se consideran clínicamente relevantes para el uso de la anagrelida.

#### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Vía de administración: Oral

#### Dosificación y Grupo Etario:

La dosis y forma de uso de este medicamento debe ser indicada por un médico con experiencia en el control de la Trombocitemia esencial

#### Posología



La dosis inicial recomendada de anagrelida es de 1 mg/día administrada por vía oral dividida en dos tomas (0,5 mg/toma).

La dosis inicial se debe mantener durante un mínimo de una semana. Tras una semana, la dosis se puede ajustar de forma individual hasta obtener la dosis eficaz mínima para reducir y/o mantener un recuento de plaquetas inferior a  $600 \times 10^9/l$ , el nivel ideal es entre  $150 \times 10^9/l$  y  $400 \times 10^9/l$ . El aumento de la dosis no puede superar los 0,5 mg/día en una sola semana y la dosis única máxima recomendada no puede superar los 2,5 mg. Durante el desarrollo clínico se utilizaron dosis de 10 mg/día.

Los efectos del tratamiento con anagrelida se deben controlar de forma periódica. Si la dosis inicial es  $> 1$  mg/día, el recuento de plaquetas se debe realizar cada dos días durante la primera semana de tratamiento y después una vez a la semana, como mínimo, hasta alcanzar una dosis de mantenimiento estable. Por regla general, se observará un descenso en el recuento de plaquetas en un periodo de 14 a 21 días a partir del inicio del tratamiento y en la mayoría de los pacientes se observará una respuesta terapéutica mantenida adecuada con una dosis de 1 a 3 mg/día (para más información sobre los efectos clínicos).

#### Pacientes de edad avanzada

Las diferencias farmacocinéticas observadas entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes jóvenes con trombocitemia esencial no justifican el uso de una posología inicial ni una fase de ajuste de dosis diferente para alcanzar una pauta posológica óptima con anagrelida para cada paciente individual.

Durante el desarrollo clínico, aproximadamente el 50 % de los pacientes tratados con anagrelida tenían más de 60 años y no fue necesaria una modificación de la dosis debida a la edad. Sin embargo, como se esperaba, los pacientes en este grupo de edad presentaron una incidencia dos veces mayor de acontecimientos adversos graves (principalmente cardiacos).

#### Insuficiencia renal

Los datos farmacocinéticos en esta población de pacientes son limitados. Se deben valorar los riesgos y los beneficios potenciales del tratamiento con anagrelida en un paciente con insuficiencia renal antes de iniciar el tratamiento.

#### Insuficiencia hepática

Los datos farmacocinéticos en esta población de pacientes son limitados. No obstante, el metabolismo hepático es la principal vía de aclaramiento de

la anagrelida y se prevé, por tanto, que la función hepática influya en este proceso. Por lo tanto, se recomienda que los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave no sean tratados con anagrelida. Se deben valorar los riesgos y beneficios potenciales del tratamiento con anagrelida en un paciente con insuficiencia hepática leve antes de iniciar el tratamiento.

### **Población pediátrica**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de anagrelida en niños. La experiencia en niños y adolescentes es muy limitada; anagrelida debe utilizarse con precaución en este grupo de pacientes. En ausencia de unas directrices pediátricas específicas, los criterios diagnósticos de la OMS para el diagnóstico de la trombocitemia esencial en adultos se consideran relevantes para la población pediátrica. Deben seguirse detenidamente las directrices diagnósticas para la trombocitemia esencial y volver a valorar periódicamente el diagnóstico en caso de duda, haciendo todos los esfuerzos para distinguirla de la trombocitosis hereditaria o secundaria, lo que puede incluir un análisis genético y una biopsia de médula ósea.

Normalmente, se contempla el tratamiento citorreductor en los pacientes pediátricos de alto riesgo.

El tratamiento con anagrelida únicamente debe iniciarse cuando el paciente muestre signos de progresión de la enfermedad o presente trombosis. Si se inicia el tratamiento, se deben supervisar con frecuencia los beneficios y los riesgos del tratamiento con anagrelida y se debe evaluar periódicamente la necesidad de seguir con el tratamiento.

El médico responsable decide cuáles son los valores ideales de plaquetas en función de cada paciente concreto.

Se considerará la suspensión del tratamiento en los pacientes pediátricos que no respondan satisfactoriamente al tratamiento después de aproximadamente 3 meses.

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

**Norma farmacológica: 17.9.0.0.N40**

Se recomienda negar el inserto y la información para prescribir puesto que no se ajustan al presente concepto.

En cuanto al plan de gestión del riesgo, se debe allegar junto con la solicitud del registro sanitario acorde a los lineamientos establecidos que incluya

**medidas de minimización de riesgos para los riesgos descritos y actividades de farmacovigilancia activa.**

**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 ERLEADA™ Tabletas recubiertas 60 mg**

Expediente : 20137853  
Radicado : 2017178704  
Fecha : 06/12/2017  
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 60mg de Apalutamida

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Erleada está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata no metastásico, resistente a la castración (NM-CRPC, por sus siglas en inglés).

Contraindicaciones: Erleada está contraindicado en mujeres que están o pueden quedar embarazadas

Precauciones y advertencias: Advertencias y Precauciones  
Convulsiones

Discontinuar permanentemente Erleadatm en pacientes que desarrollen una convulsión durante el tratamiento.

Ocurrió convulsión en el 0.2% de los sujetos que recibieron Erleadatm en estudios clínicos. En estos estudios, se excluyeron a los sujetos con antecedente de convulsión o factores predisponentes para la convulsión.

En un estudio aleatorizado, Estudio 1, dos sujetos tratados con Erleadatm experimentaron una convulsión. No ocurrieron convulsiones en otros dos estudios que enrolaron a 145 sujetos. No existe experiencia clínica en la re-administración de Erleadatm a pacientes que experimentaron una convulsión

Reacciones adversas:

A lo largo de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideraron estar razonablemente asociados con el uso de apalutamida basado en la evaluación integral de la información disponible del evento adverso. Una relación causal con apalutamida no puede establecerse de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

El Estudio 1, un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, enroló sujetos que tenían NM-CRPC. En este estudio, los sujetos recibieron Erleadatm en una dosis de 240 mg al día en combinación con terapia de privación de andrógenos (ADT, por sus siglas en inglés) en el grupo de tratamiento y placebo con ADT en el grupo de control.

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 15\%$ ) reportadas en el estudio clínico aleatorizado que ocurrieron con más frecuencia ( $> 2\%$ ) en el grupo de Erleadatm fueron fatiga, erupción cutáneo, disminución del peso, artralgia y caída.

Se reportaron discontinuaciones debido a los eventos adversos en el 11% de los sujetos tratados con Erleadatm y en el 7% de los sujetos tratados con el placebo. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el cambio desde el análisis basal de la Evaluación Funcional de la Terapia del Cáncer de Próstata (FACT-P, por sus siglas en inglés) para la puntuación total o cualquiera de las subescalas entre los sujetos con Erleadatm adicionado a ADT frente al placebo con ADT. En el momento del análisis, el 61% de los sujetos todavía estaba con Erleadatm y el 30% de los sujetos seguía con placebo.

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas en el grupo de Erleadatm en el Estudio 1 que ocurrieron con un aumento absoluto del 2% en la frecuencia en comparación con el placebo o fueron eventos de especial interés.

Tabla 1: Reacciones adversas debido a Erleadatm en el Estudio 1

Sistema/Clase de órgano Reacción adversa	ERLEADA™ N=803		Placebo N=338	
	Todos los grados %	Grado 3-4 %	Todos los grados %	Grado 3-4 %
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</b>				
Fatiga <sup>1</sup>	30.4	0.9	21.1	0.3
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				
Artralgia <sup>2</sup>	15.9	0	7.5	0
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Erupción cutánea <sup>1</sup>	23.8	5.2	5.5	0.3
Prurito <sup>2</sup>	6.2	0.2	1.5	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Convulsión	0.2	0	0	0
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>				
Hipercolesterolemia	6.1	0	1.5	0
Hipertrigliceridemia	3.5	0.6	0.8	0.3
<b>Lesiones, intoxicación y complicaciones de procedimiento</b>				
Fractura <sup>2</sup>	11.7	2.7	6.5	0.8
Calda <sup>3</sup>	15.6	1.7	9.0	0.8
<b>Investigaciones</b>				
Disminución de peso <sup>4</sup>	16.1	1.1	6.3	0.3
<b>Desórdenes endocrinos</b>				
Hipotiroidismo <sup>2</sup>	8.1	0	2.0	0

<sup>1</sup> Incluye erupción, erupción máculo-papular, erupción generalizada, urticaria, erupción prurítica, erupción macular, conjuntivitis, eritema multiforme, erupción papular, exfoliación de la piel, erupción genital, erupción eritematosa, estomatitis, erupción medicamentosa, ulceración de la boca, erupción pustulosa, ampollas, pápula, penfigoide, erosión de la piel y erupción vesicular.

<sup>2</sup> Incluye fractura de costilla, fractura de vértebra lumbar, fractura por compresión espinal, fractura de columna, fractura de pie, fractura de cadera, fractura de húmero, fractura vertebral torácica, fractura de extremidad superior, fractura de sacro, fractura de mano, fractura de pubis, fractura de acetábulo, fractura de tobillo, fractura por compresión, fractura de cartilago costal, fractura de huesos faciales, fractura de extremidad inferior, fractura osteoporótica, fractura de muñeca, fractura de avulsión, fractura de peroné, cóccix fracturado, fractura de pelvis, fractura de radio, fractura de esternón, fractura por estrés, fractura traumática, fractura vertebral cervical, fractura de cuello femoral, fractura de tibia.

<sup>3</sup> Incluye hipotiroidismo, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en la sangre, disminución de la tiroxina, tiroiditis autoinmune, disminución de la tiroxina libre, disminución de la triyodotironina.

<sup>4</sup> Las definiciones de Grado 4 no existen para estas reacciones.

## Erupción cutánea

En el Estudio 1, la erupción cutánea asociado con Erleadatm se describió con mayor frecuencia como macular o máculo-papular. Se reportaron eventos adversos de erupción cutánea en el 24% de los sujetos tratados con Erleadatm frente al 5.5% de los sujetos tratados con placebo. Se reportaron erupciones cutáneas de Grado 3 (definidas con una cobertura > 30% del área de superficie corporal [ASC]) con el tratamiento de Erleadatm (5.2%) frente al placebo (0.3%). No se reportaron eventos de necrólisis epidérmica tóxica (NET) o síndrome de Stevens-Johnson (SSJ).

La aparición de erupción cutánea ocurrió a una mediana de 82 días de tratamiento con Erleadatm y se resolvió dentro de una mediana de 60 días desde la aparición de la erupción en el 81% de los sujetos. Los medicamentos utilizados incluyeron corticosteroides tópicos, corticosteroides sistémicos y antihistamínicos orales. Entre los sujetos con erupción cutánea, la interrupción de la dosis ocurrió en el 28% y la reducción de la dosis ocurrió en el 12%. La erupción cutánea reapareció en aproximadamente la mitad de los sujetos que fueron re-expuestos, sin reacciones alérgicas graves. La erupción cutánea conllevó a la discontinuación del

tratamiento con Erleadatm en el 9% de los sujetos que experimentaron erupción cutánea.

#### Caídas y Fracturas

En el Estudio 1, se reportó fractura en el 11.7% de los sujetos tratados con Erleadatm y en el 6.5% de los sujetos tratados con placebo. La mitad de los sujetos experimentó una caída dentro de los 7 días previos al evento de la fractura en ambos grupos de tratamiento. Las caídas se reportaron para el 15.6% de los sujetos tratados con Erleadatm frente al 9.0% de los sujetos tratados con el placebo.

#### Hipotiroidismo

Se reportó hipotiroidismo en el 8.1% de los sujetos tratados con Erleadatm y en el 2.0% de los sujetos tratados con placebo basado en las evaluaciones de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) cada 4 meses. No hubo eventos adversos de Grado 3 o 4. El hipotiroidismo ocurrió en el 28% de los sujetos que ya recibían terapia de reemplazo tiroideo en el grupo de Erleadatm y en el 5.9% de los sujetos en el grupo del placebo. En los sujetos que no recibieron terapia de reemplazo tiroideo, ocurrió hipotiroidismo en el 5.7% de los sujetos tratados con Erleadatm y en el 0.8% de los sujetos tratados con el placebo. La terapia de reemplazo tiroideo, cuando es clínicamente indicada, debe iniciarse o ajustarse la dosis.

#### Anormalidades de Laboratorio

En el Estudio 1, se observó hipercolesterolemia en el 6.1% de los sujetos tratados con Erleadatm y en el 1.5% de los sujetos tratados con placebo. Se observó hipertrigliceridemia en el 3.5% de los sujetos tratados con Erleadatm y en el 0.8% de los sujetos tratados con el placebo.

#### Interacciones:

##### Medicamentos que inhiben CYP2C8

En un estudio de interacción fármaco-fármaco, la  $C_{máx}$  de apalutamida disminuyó en un 21% mientras que el AUC aumentó en un 68% después de la administración conjunta de Erleadatm como una dosis única de 240 mg con gemfibrozilo (inhibidor potente de CYP2C8). Las simulaciones sugieren que el gemfibrozilo puede aumentar la  $C_{máx}$  en estado estacionario y el AUC de apalutamida en un 32% y 44%, respectivamente. Para las fracciones activas (suma de apalutamida no unida más el metabolito activo no unido ajustado a la potencia), la  $C_{máx}$  en estado estacionario y el AUC pueden aumentar en un 19 y 23%, respectivamente (ver Figura 1). Sin embargo, no es necesario un ajuste inicial de la dosis; considerar reducir la dosis de ERLEADATM basado en la tolerabilidad. No se

espera que los inhibidores leves o moderados de CYP2C8 afecten la exposición a apalutamida.

#### Medicamentos que inhiben CYP3A4

En un estudio de interacción fármaco-fármaco, la C<sub>max</sub> de apalutamida disminuyó en un 22%, mientras que el AUC fue similar después de la administración conjunta de Erleadatm como una dosis única de 240 mg con itraconazol (inhibidor potente de CYP3A4). Las simulaciones sugieren que el ketoconazol (inhibidor potente de CYP3A4) puede aumentar la C<sub>max</sub> en estado estacionario y el AUC de apalutamida en un 38% y 51%, respectivamente. Para las fracciones activas, la C<sub>max</sub> en estado estacionario y el AUC pueden aumentar en un 23% y 28%, respectivamente (ver Figura 1). Sin embargo, no es necesario un ajuste inicial de la dosis; considere reducir la dosis de Erleadatm basado en la tolerabilidad. No se espera que los inhibidores leves o moderados de CYP3A4 afecten la exposición a apalutamida.

#### Medicamentos que inducen el CYP3A4 o CYP2C8

Los efectos de los inductores de CYP3A4 o CYP2C8 sobre la farmacocinética de apalutamida no se han evaluado in vivo. Las simulaciones sugieren que la rifampicina (inductor potente de CYP3A4 y moderado de CYP2C8) puede disminuir la C<sub>max</sub> en estado estacionario y el AUC de apalutamida en un 25% y 34%, respectivamente. Para las fracciones activas, la C<sub>max</sub> en estado estacionario y el AUC pueden disminuir en un 15% y 19%, respectivamente (ver Figura 1).

#### Agentes de reducción de ácido

Apalutamida no es ionizable en condiciones de pH fisiológicas adecuadas, por lo tanto, no se espera que los agentes reductores de ácido (por ejemplo, inhibidor de la bomba de protones, antagonistas del receptor H<sub>2</sub>, antiácidos) afecten la solubilidad y biodisponibilidad de apalutamida.

#### Medicamentos que afectan a los transportadores

In vitro, la apalutamida y su metabolito N-desmetilo son sustratos para la gp-P, pero no para la BCRP, OATP1B1 y OATP1B3. Debido a que la apalutamida se absorbe completamente después de la administración oral, la gp-P no limita la absorción de la apalutamida y, por lo tanto, no se espera que la inhibición o inducción de la gp-P afecte la biodisponibilidad de la apalutamida.

#### Efecto de Erleadatm en las enzimas que metabolizan fármacos

Los estudios in vitro mostraron que la apalutamida y la N-desmetil apalutamida son inductores de moderados a potentes de CYP3A4 y CYP2B6, son inhibidores moderados de CYP2B6 y CYP2C8, e inhibidores débiles de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. La apalutamida y la N-desmetil apalutamida no afectan al CYP1A2 y CYP2D6 en concentraciones terapéuticamente adecuadas.

En humanos, Erleadatm es un inductor potente de CYP3A4 y de CYP2C19, y un inductor débil de CYP2C9. En un estudio de interacción fármaco-fármaco utilizando un enfoque de cóctel, la administración conjunta de Erleadatm con dosis orales únicas de sustratos de CYP sensibles produjo una disminución del 92% en el AUC de midazolam (sustrato de CYP3A4), una disminución del 85% en el AUC de omeprazol (sustrato de CYP2C19) y una disminución del 46% en el AUC de S-warfarina (sustrato de CYP2C9). ERLEADATM no causó cambios clínicamente significativos en la exposición al sustrato de CYP2C8 (ver Figura 1). El uso concomitante de Erleadatm con medicamentos metabolizados principalmente por CYP3A4, CYP2C19 o CYP2C9 puede producir menor exposición a estos medicamentos. Se recomienda la sustitución de estos medicamentos cuando sea posible o evaluar la pérdida de eficacia si se continúa con la medicación. Si se administra con warfarina, monitorizar la Razón Normalizada Internacional (INR, por sus siglas en inglés) durante el tratamiento con Erleadatm.

La inducción de CYP3A4 por la apalutamida sugiere que la UDP-glucuronosil transferasa (UGT) también puede ser inducida a través de la activación del receptor X de pregnano nuclear (PXR). La administración concomitante de Erleadatm con medicamentos que son sustratos de UGT puede producir menor exposición a estos medicamentos. Tener precaución si los sustratos de UGT deben administrarse conjuntamente con ERLEADATM y evaluar la pérdida de eficacia.

### Efecto de apalutamida en los transportadores del fármaco

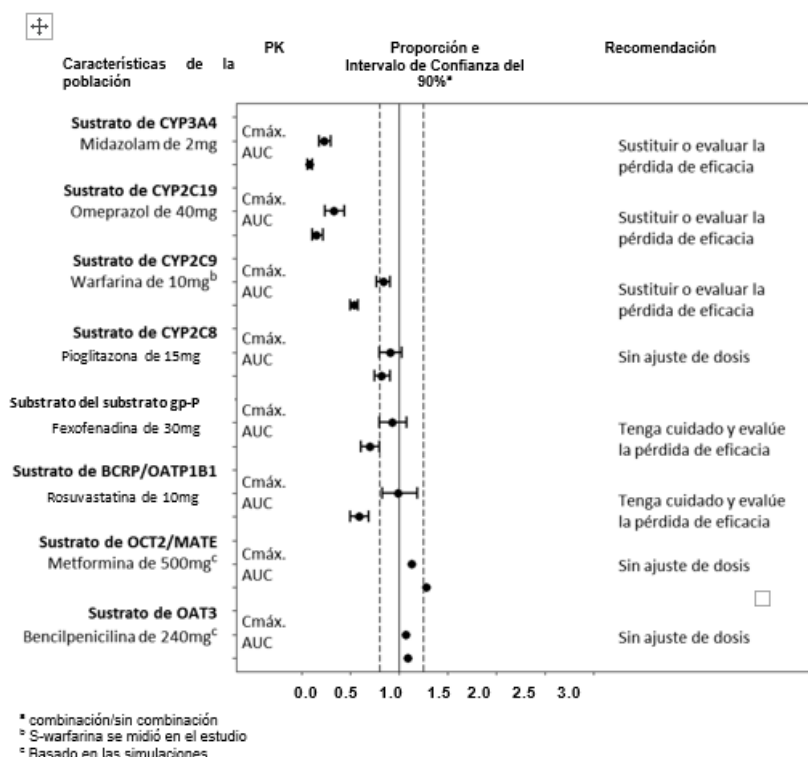
Apalutamida demostró ser un inductor débil de la glicoproteína-P (gp-P), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1, por sus siglas en inglés) clínicamente. Un estudio de interacción fármaco-fármaco utilizando un enfoque de cóctel mostró que la administración conjunta de Erleadatm con dosis orales únicas de sustratos transportadores sensibles produjo una disminución del 30% en el AUC de fexofenadina (sustrato de gp-P) y una disminución del 41% en el AUC de rosuvastatina (sustrato de BCRP/OATP1B1) pero no tuvo impacto en C<sub>máx</sub>. (ver Figura 1). El uso concomitante de Erleadatm con medicamentos que son sustratos de gp-P, BCRP u OATP1B1 puede producir menor exposición de estos medicamentos. Tenga precaución si los sustratos de gp-P, BCRP u



OATP1B1 deben administrarse conjuntamente con Erleadatm y evaluar la pérdida de eficacia si se continúa la medicación.

Basado en los datos in vitro, no se puede excluir la inhibición del transportador de catión orgánico 2 (OCT2, por sus siglas en inglés), del transportador de anión orgánico 3 (OAT3, por sus siglas en inglés) y de las extrusiones de múltiples fármacos y toxinas (MATEs, por sus siglas en inglés) por la apalutamida y su metabolito N-desmetilo. No se observó in vitro la inhibición del transportador de anión orgánico 1 (OAT1, por sus siglas en inglés). Las simulaciones sugieren que la apalutamida no causa cambios clínicamente significativos en la exposición a metformina (sustrato de OCT2/MATEs) y bencilpenicilina (sustrato de OAT3) (ver Figura 1).

Figura 1: Efectos de ERLEADTM sobre otros medicamentos



## Embarazo, Lactancia y Fertilidad

### Embarazo

Erleadatm está contraindicado en mujeres que están o pueden quedar embarazadas. Basado en su mecanismo de acción, Erleadatm puede causar daño fetal cuando se administra durante el embarazo. No existen datos disponibles con el uso de Erleadatm durante el embarazo.

No se han realizado estudios de reproducción y desarrollo animal con Erleadatm.

### Anticoncepción

Erleadatm puede ser dañino para un feto en desarrollo. Los pacientes que tienen relaciones sexuales con parejas femeninas con potencial reproductivo deben usar un preservativo junto con otro método anticonceptivo altamente efectivo durante el tratamiento y por 3 meses después de la última dosis de Erleadatm.

### Lactancia

No existen datos sobre la presencia de apalutamida o sus metabolitos en la leche humana, el efecto en el lactante o el efecto en la producción de la leche.

### Fertilidad

Basado en estudios en animales, Erleadatm puede afectar la fertilidad en hombres con potencial reproductivo.

### Efectos en capacidad para conducir y usar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos de Erleadatm en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. No se prevé que Erleadatm afecte la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

### Vía de administración: Oral

### Dosificación y Grupo etario: Posología y Administración Posología

La dosis recomendada de Erleadatm es 240 mg (cuatro tabletas de 60 mg) administrados por vía oral una vez al día. Ingerir las tabletas enteras. Erleadatm se puede tomar con o sin alimentos.

### Modificación de la dosis

Si un paciente experimenta una toxicidad  $\geq$  Grado 3 o un efecto secundario intolerable, suspenda la dosificación hasta que los síntomas mejoren a  $\leq$  Grado 1 o grado original, luego reanude con la misma dosis o una dosis reducida (180 mg o 120 mg), si está justificado.

### Dosis omitida(s)

Si el paciente olvida una dosis, esta debe tomarse tan pronto como sea posible el mismo día retornando al horario normal al día siguiente. El paciente no debe tomar tabletas adicionales para compensar la dosis omitida.

Mayores de 18 años

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: A la fecha, producto no está disponible en el mercado.

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. 2017178704

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos considera que el interesado debe dar respuesta a los siguientes interrogantes:

- **Explicar los motivos para haber escogido como desenlace primario la supervivencia libre de metástasis y los antecedentes de su correlación con sobre vida global y calidad de vida.**
- **Justificar por qué no utilizo un comparador activo en el estudio clínico presentado y que hace pensar que principios activos de la misma familia no tiene una acción similar.**
- **Explicar por qué las diferencias en las frecuencias de los eventos adversos en el grupo control y el grupo con apalutamida no se manifiestan en diferencias en evaluaciones de calidad de vida**
- **Explicar cómo impacta la alta proporción de datos censurados en los análisis de eficacia.**
- **Como explicar el menor tiempo de metástasis en el estudio fase III aportado versus lo encontrado en otros estudios, esto con el fin de**

precisar el tipo de pacientes que se pueden beneficiar de mejor manera con esta terapia.

En cuanto a los datos preclínicos el interesado debe aclarar lo relacionado con las muertes que se presentaron en los animales en los ensayos de toxicidad aguda ya que la información no permite sacar conclusiones sobre la seguridad.

Por último, 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 apalutamida no corresponde a una nueva entidad química ya que el principio activo es un análogo estructural de otro principio activo ya aprobado.

En cuanto al plan de gestión del riesgo: Se solicita fortalecer el plan de gestión del riesgo con estrategias de farmacovigilancia activa que incluya la creación de un programa de seguimiento a pacientes que contemple la monitorización de los riesgos descritos, las nuevas señales de seguridad y la incidencia de las reacciones adversas ya reportadas y nuevas en caso que se presenten. Adicionalmente, debe allegar las estrategias de educación y/o comunicación a profesionales de la salud y pacientes, de los riesgos del producto y las estrategias de medidas de minimización de riesgos a implementar.

### 3.1.1.3 ZINKOROT®

Expediente : 20124831  
Radicado : 2017037658 / 2017170077  
Fecha : 22/11/2017  
Interesado : Innofar S.A  
Fabricante : Mauermann - Arzneimittel KG

Composición: Cada tableta contiene 157.36mg de Orotato de zinc dihidrato

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Para el tratamiento de la deficiencia de zinc si no se resuelve con una dieta habitual.

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

**Precauciones y advertencias:** El uso prolongado de zinc y cobre se debe monitorizar en un laboratorio de diagnóstico además de zinc.

**Reacciones adversas:** En la evaluación de la frecuencia de los efectos adversos 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  $<1 / 1.000$ )

Muy raras ( $<1 / 10.000$ )

No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos gastrointestinales

Zinkorot® 25 tabletas puede provocar molestias y síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea e irritación del estómago.

Estos síntomas se producen principalmente en el inicio del tratamiento y son más comunes cuando la preparación se toma con el estómago vacío, en lugar de tomarla con las comidas.

En estos casos, la ingesta debe ser excepcionalmente con las comidas, pero no es posible con los alimentos vegetales.

El zinc puede causar deficiencia de cobre con el uso a largo plazo.

Informar sobre sospechas de reacciones adversas

Los informes sobre sospechas de reacciones adversas después de la puesta en el mercado son de gran importancia. Esto permite el monitoreo continuo de la relación riesgo-beneficio del medicamento.

Se anima a los profesionales de la salud a reportar cualquier caso sospechoso de una reacción adversa.

**Interacciones:** Agentes quelantes tales como D-penicilamina, ácido dimercaptopropano sulfónico (DMPS), Dimercaptosuccínico (DMSA) o ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), reducen la absorción de zinc o aumentan su secreción.

A mayor administración concomitante de fosfato, hierro, cobre y sales de calcio la absorción de zinc se reduce.

El zinc puede afectar a la disponibilidad de cobre. Las altas cantidades de zinc pueden reducir la absorción y almacenamiento de hierro.

El zinc reduce la absorción de Tetraciclinas, ofloxacinas y otras quinolonas (por ejemplo Norfloxacin, ciprofloxacino). Por esta razón, entre la ingesta de zinc y dichos fármacos debe respetarse un intervalo de al menos 3 horas.

Los alimentos ricos en fibras (Por ejem.: cereales, legumbres, frutos secos) reducen la absorción de zinc. Hay pruebas que señalan que el café disminuye la absorción del zinc

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: Salvo se indique lo contrario, tomar ½ a 1 tableta al día.

Tome las tabletas con suficiente líquido a una distancia considerable antes de una comida

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial:

País	Fecha de registro	Registro No.	Marca
Republic of Bulgaria	16.05.2013	20130173	Zinkorot 25 mg tablets
Czech Republic	07.08.2013	39/335/13-C	Zinkit 25 mg tablety
Federal Republic of Germany	30.07.2003	6556513.00.00	Zinkorot 25 mg Tabletten
Georgia	17.12.2010	004171	Zinkorot 25 Tabletten
Hungary	27.03.2012	OGYI-T-22079/01 OGYI-T-22079/02 OGYI-T-22079/03	Zinkorot 25 mg tableta
Poland	15.11.2012	20762	Zinkorot
Slovak Republic	29.06.2012	91/0314/12-S	Zinkorot
Vietnam	05.07.2013	VN-16924-13	Zinkorot 25 tablet

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017010126 emitido mediante Acta No. 14 de 2017,

numeral 3.1.1.4 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la Evaluación Farmacológica para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información suministrada no permite establecer el balance riesgo beneficio para las indicaciones solicitadas, toda vez que no se allegan los estudios clínicos requeridos donde se demuestre la eficacia y seguridad del uso del medicamento para la prevención y manejo de la deficiencia de Zinc. No es posible establecer un efecto terapéutico basado exclusivamente en signos y síntomas de posibles deficiencias de Zinc que pueden ser explicados por otras múltiples causas. La información suministrada no permite establecer el aporte real del ion Zinc en la presentación propuesta. No se despejan la incertidumbre en relación con el riesgo de tumor detectados en estudios preclínicos. Por lo anterior se recomienda negar el producto de la referencia.

Adicionalmente, en cuanto al plan de gestión del riesgo el interesado no da respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 14 de 2017, numeral 3.1.1.4.

#### 3.1.1.4 CHOLBAM®

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

Composición:

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

Forma Farmacéutica: Cápsula

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

Contraindicaciones: No informa

Precauciones y Advertencias: Vigilar la función hepática y suspender Cholbam® en pacientes que desarrollen empeoramiento de la función hepática durante el

tratamiento. Las elevaciones concurrentes de glutamiltransferasa gamma en suero (GGT), alanina aminotransferasa (ALT) pueden indicar una sobredosis de Cholbam®

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

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

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

Los inhibidores de transportadores de ácidos biliares

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

Ácidos biliares resinas de fijación

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

Antiácidos basados en Aluminio

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

Vía de administración: Oral

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

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



Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

**CONCEPTO:** reanalizada la documentación allegada y la información disponible a nivel internacional del principio activo; así como la baja prevalencia de la enfermedad que dificulta la realización de estudios clínicos de diseño tradicional, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos recomienda aprobar la evaluación farmacológica únicamente con la siguiente información:

**Composición:**

**Cada cápsula contiene 50mg de ácido cólico**

**Cada cápsula contiene 250mg de ácido cólico**

**Forma Farmacéutica: Cápsula**

**Indicaciones:** Indicado para el tratamiento de los errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares primarios debidos a la deficiencia de esteroil 27-hidroxiilasa (que se presenta como xantomatosis cerebrotendinosa, CTX), deficiencia de 2- (o  $\alpha$ -) metilacil-CoA racemasa (AMACR), deficiencia de colesterol 7 $\alpha$ -hidroxiilasa (CYP7A1) en lactantes, niños y adolescentes a partir de 1 mes de edad hasta los 18 años, y en adultos.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

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

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

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

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

### Los inhibidores de transportadores de ácidos biliares

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

### Ácidos biliares resinas de fijación

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

### Antiácidos basados en Aluminio

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

### Vía de administración: Oral

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

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.7.0.N180

Adicionalmente, se niega el inserto puesto que no se ajusta en las indicaciones y contraindicaciones del presente concepto.

Así mismo, la Sala no recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencias a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo ácido cólico es un producto natural también producido por el hombre (es un ácido primario de bilis y un producto final del colesterol).

El interesado debe allegar junto con la solicitud del registro sanitario al grupo farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, un estudio observacional fase IV que incluya información de la seguridad y efectividad para el producto de la referencia.

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.

### 3.1.1.5 BELEODAQ®

Expediente : 20120393  
Radicado : 2016178746/ 2017072120/20181005240  
Fecha : 13/12/2016  
Interesado : Vitalchem Laboratories De Colombia S.A.

Composición: Cada vial contiene 500mg de Belinostat

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstitución a solución I.V.

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con linfoma de células T periférico refractario o reincidente

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes

Precauciones y advertencias:

Toxicidad Hematológica

Beleodaq puede causar trombocitopenia, leucopenia (neutropenia y linfopenia) y/o anemia; Se debe controlar los conteos sanguíneos semanalmente durante el tratamiento y modificar la dosis según sea necesario.

Infecciones

Se han producido infecciones graves y algunas veces mortales, incluyendo neumonía y sepsis, con Beleodaq. No administre Beleodaq a pacientes con una infección activa. Los pacientes con un historial de quimioterapia extensiva o intensiva pueden estar en mayor riesgo de infecciones potencialmente mortales.

Hepatotoxicidad

Beleodaq puede causar hepatotoxicidad fatal y anomalías en la función hepática. Se debe monitorear las pruebas de función hepática antes del tratamiento y antes del comienzo de cada ciclo. Se debe interrumpir o ajustar la dosis hasta la recuperación, o discontinuar permanentemente Beleodaq basado en la gravedad de la toxicidad hepática.

Síndrome de Lisis Tumoral

El síndrome de lisis tumoral se ha producido en pacientes tratados con Beleodaq en el ensayo clínico de pacientes con PTCL recaído o refractario. Vigile a los pacientes con enfermedad en estadio avanzado y/o carga tumoral alta y tome las precauciones apropiadas.

Toxicidad gastrointestinal

Nausea, vómitos y diarrea se producen con Beleodaq y puede requerir el uso de medicamentos antieméticos y antidiarreicos.

Toxicidad embriofetal

Beleodaq puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Beleodaq puede causar teratogenicidad y / o letalidad embrio-fetal porque es genotóxico y se dirige a células que se dividen activamente. Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas para evitar el embarazo mientras reciben Beleodaq. Si este medicamento se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, la paciente debe ser informada de un riesgo potencial para el feto

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas graves se describen con más detalle en otras secciones de la información de prescripción.

- Toxicidad Hematológica
- Infección
- Hepatotoxicidad
- Síndrome de Lisis Tumoral
- Toxicidad gastrointestinal

Las reacciones adversas más comunes observadas en el ensayo de pacientes con PTCL reincidente o refractario tratados con Beleodaq fueron náuseas, fatiga, pirexia, anemia y vómitos

Interacciones:

Inhibidores de UGT1A1

Belinostat es principalmente metabolizado por UGT1A1. Evite la administración concomitante de Beleodaq con fuertes inhibidores de la UGT1A1.

Warfarina

La coadministración de Beleodaq y warfarina no dio lugar a ningún aumento clínicamente relevante de la exposición plasmática de la warfarina-R ni de la S-warfarina que requiriera un ajuste de la dosis

Vía de administración:

Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Información sobre dosificación

La dosis recomendada de Beleodaq es de 1.000 mg/m<sup>2</sup> administrada durante 30 minutos por infusión intravenosa una vez al día en los días 1-5 de un ciclo de 21 días. Los ciclos pueden repetirse cada 21 días hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Modificación de la dosis para las toxicidades hematológicas y no hematológicas

La Tabla 1 muestra las modificaciones recomendadas de la dosis de Beleodaq para toxicidades hematológicas y no hematológicas. Ajustes de la dosis base para la trombocitopenia y la neutropenia en los recuentos de nadir plaquetario y nadir neutrófilo absoluto (valor más bajo) en el ciclo de terapia anterior.

- El recuento absoluto de neutrófilos (ANC) debe ser mayor o igual a  $1,0 \times 10^9/L$  y el recuento de plaquetas debe ser mayor o igual a  $50 \times 10^9 / L$  antes del inicio de cada ciclo y antes de reanudar el tratamiento después de la toxicidad. Se debe reanudar el tratamiento posterior con Beleodaq de acuerdo con las directrices

descritas en la Tabla 1 a continuación. Se debe suspender Beleodaq en pacientes con nadir recurrente de ANC inferior a  $0,5 \times 10^9/L$  y/o nadada recurrente de plaquetas menor de  $25 \times 10^9 / L$  después de dos dosis de reducción.

- Otras toxicidades deben ser NCI-CTCAE Grado 2 o menos antes del re-tratamiento.

Se debe monitorear los recuentos sanguíneos completos en la línea base y semanalmente. Se deben realizar pruebas químicas en suero, incluyendo las funciones renal y hepática antes del inicio de la primera dosis de cada ciclo.

Tabla 1: Modificaciones de la dosis para las toxicidades hematológicas y no hematológicas

	Modificación de la dosis
Modificaciones de la dosis debidas a Toxicidades Hematológicas	
Conteo de plaquetas $\geq 25 \times 10^9/L$ y nadir ANC $\geq 0.5 \times 10^9/L$	Sin Cambio
Nadir ANC $< 0.5 \times 10^9/L$ (Cualquier conteo plaquetario)	Disminuir la dosis en un 25% (750 mg/m <sup>2</sup> )
Cualquier conteo plaquetario $< 25 \times 10^9/L$ (cualquier nadir ANC)	
Modificaciones de la dosis debidas a Toxicidades no Hematológicas	
Cualquier CTCAE Grado 3 o reacción adversa 4 <sup>a</sup>	Disminuir la dosis en un 25% (750mg/m <sup>2</sup> )
Recurrencia de CTCAE Grado 3 o reacciones adversas 4 después de 2 reducciones de dosis.	Descontinuar Beleodaq

a. Para náuseas, vómitos y diarrea, sólo se modifica la dosis si la duración es superior a 7 días con tratamiento de apoyo

Pacientes con actividad de UGT1A1 reducida

Se debe reducir la dosis inicial de Beleodaq a  $750 \text{ mg/m}^2$  en pacientes que se sabe que son homocigóticos para el alelo UGT1A1 \* 28

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. 2017012029 emitido mediante Acta No. 01 de 2017, numeral 3.1.1.3 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica

- Protección de datos de la Información no divulgada según decreto 2085 de 2002.
- Inserto Version 1.0 de noviembre de 2017
- Información para prescribir Version 1.0 de noviembre de 2017

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presento respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 01 de 2017, numeral 3.1.1.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos recomienda negar la evaluación farmacológica del producto de la referencia ya que los datos presentados son insuficientes para demostrar seguridad y eficacia teniendo en cuenta que la sobrevida global y supervivencia libre de progresión son similares a la evolución natural de la enfermedad.

Adicionalmente, no se encuentran datos confirmatorios de la eficacia y seguridad comparada con las alternativas disponibles para el estado de la enfermedad solicitado en la indicación.

En cuanto al plan de gestión del riesgo no cumple con lo esperado para el producto, por cuanto por las características del producto y su comportamiento se espera que las actividades de farmacovigilancia activa se desarrollen.

### 3.1.1.6 ICLUSIG®

Expediente : 20129443  
Radicado : 2017089812 / 2017178703  
Fecha : 06/12/2017  
Interesado : Vitalchem Laboratories de Colombia S.A.  
Fabricante : Patheon Inc

Composición:  
Cada tableta recubierta contiene Ponatinib 15 mg.  
Cada tableta recubierta contiene Ponatinib 45 mg.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Iclusig está indicado en pacientes adultos con:

- leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, fase acelerada o fase blástica que sean resistentes a dasatinib o nilotinib; que sean intolerantes a dasatinib o

nilotinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o que presenten la mutación T315I

- leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) que sean resistentes a dasatinib; que sean intolerantes a dasatinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o que presenten la mutación T315I.

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

Precauciones y advertencias:

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Iclusig si:

- padece una enfermedad hepática o pancreática o disfunción renal. Puede que su médico desee tomar más precauciones.
- tiene antecedentes de alcoholismo
- ha sufrido anteriormente un infarto o un ictus
- ha tenido coágulos de sangre en los vasos sanguíneos
- tiene problemas de corazón, como insuficiencia cardíaca, latidos irregulares o prolongación del intervalo QT
- tiene la tensión arterial alta
- tiene antecedentes de trastornos hemorrágicos
- tuvo o puede ahora tener una infección por hepatitis B. Lo anterior se debe a que Iclusig puede ocasionar la reactivación del virus de la hepatitis B, el cual puede ser fatal en algunos casos. Los pacientes serán monitoreados cuidadosamente por su médico en búsqueda de síntomas de infección antes de iniciar el tratamiento.

Su médico realizará:

- Evaluaciones de la función del corazón y del estado de las arterias y las venas
- Un análisis de sangre completo. Esto se repetirá cada dos semanas durante los tres primeros meses tras el comienzo del tratamiento. Con posterioridad, se hará una vez al mes o como indique el médico.
- Pruebas para medir una proteína sérica conocida como lipasa. Se determinará una proteína sérica denominada lipasa cada dos semanas durante los dos primeros meses y luego de forma periódica. Si aumenta la lipasa, es posible que haya que interrumpir el tratamiento o reducir la dosis.
- Pruebas hepáticas. Se realizarán pruebas de función hepática de manera periódica, según indique su médico.



## Niños y adolescentes

No administrar este medicamento a niños menos de 18 años, dado que no se dispone de datos en la población pediátrica.

### Reacciones adversas:

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy Frecuentes	infección de las neumonía, sepsis, folliculitis, celulitis
	Muy frecuentes	anemia, disminución del recuento de plaquetas, disminución del recuento de neutrófilos
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	anemia, disminución del recuento de plaquetas, disminución del recuento de neutrófilos
	Frecuentes	pancitopenia, neutropenia febril, disminución del recuento de leucocitos, disminución del recuento de linfocitos
Trastornos endocrinos	Frecuentes	Hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	disminución del apetito
	Frecuentes	deshidratación, retención de líquidos, hipocalcemia, hiperglucemia, hiperuricemia, hipofosfatemia, hipertrigliceridemia, hipopotasemia, disminución del
	Poco frecuentes	síndrome de lisis tumoral
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	insomnio

Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	cefalea, mareo
	Frecuentes	accidente cerebrovascular, infarto cerebral, neuropatía periférica, letargo, migraña, hiperestesia, hipoestesia, parestesia
	Poco frecuentes	estenosis de las arterias cerebrales, hemorragia cerebral, hemorragia intracraneana
Trastornos oculares	Frecuentes	visión borrosa, sequedad ocular, edema periorbital, edema palpebral,
	Poco frecuentes	trombosis de las venas retinianas, oclusión de las venas retinianas, oclusión de las arterias retinianas, deterioro visual
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, arteriopatía coronaria, angina de pecho, derrame pericárdico, fibrilación auricular, disminución de la fracción de eyección, síndrome

	Poco frecuentes	isquemia miocárdica, síndrome coronario agudo, molestias cardíacas, miocardiopatía isquémica, arterioespasmo coronario, disfunción
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	hipertensión
	Frecuentes	arteriopatía oclusiva periférica, isquemia periférica, estenosis arterial periférica, claudicación intermitente, trombosis venosa profunda,
	Poco frecuentes	mala circulación periférica, infarto esplénico, embolia venosa, trombosis venosa, crisis hipertensiva, estenosis de la
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	disnea, tos
	Frecuentes	embolia pulmonar, derrame pleural, epistaxis, disfonía, hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	dolor abdominal, diarrea, vómitos, estreñimiento, náuseas, aumento de
	Frecuentes	pancreatitis, aumento de la amilasa en sangre, enfermedad por reflujo gastroesofágico, estomatitis, dispepsia, distensión abdominal, molestias abdominales, sequedad de boca, hemorragia gástrica

Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la
	Frecuentes	aumento de la bilirrubina en sangre, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la
	Poco frecuentes	hepatotoxicidad, fallo hepático, ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	exantema, sequedad de la piel
	Frecuentes	exantema pruriginoso, exantema exfoliativo, eritema, alopecia, prurito, exfoliación de la piel, sudores nocturnos, hiperhidrosis, petequias, equimosis, dolor cutáneo, dermatitis exfoliativa,
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy frecuentes	dolor óseo, artralgias, mialgias, dolor en una extremidad, dolor de espalda, espasmos
	Frecuentes	dolor osteomuscular, dolor de cuello, dolor torácico
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	cansancio, astenia, edema periférico, fiebre,
	Frecuentes	escalofríos, enfermedad pseudogripal, dolor torácico no cardíaco, nódulo palpable,

#### Interacciones:

Sustancias que pueden aumentar las concentraciones séricas de ponatinib

#### Inhibidores de la CYP3A

Ponatinib se metaboliza por la acción de la CYP3A4.

La administración concomitante de una sola dosis oral de 15 mg de Iclusig y ketoconazol (400 mg al día), un potente inhibidor de la CYP3A, aumentó de forma moderada la exposición sistémica a ponatinib; los valores de  $AUC_{0-\infty}$  y  $C_{max}$  de ponatinib fueron un 78% y 47% mayores, respectivamente, que los observados cuando ponatinib se administró en monoterapia.

Se requiere precaución, así como considerar la reducción de la dosis inicial de Iclusig a 30 mg, cuando se use simultáneamente con inhibidores potentes de la CYP3A, como claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina, voriconazol y zumo de pomelo.

Sustancias que pueden disminuir las concentraciones séricas de ponatinib

#### Inductores de la enzima CYP3A

La administración simultánea de una dosis única de 45 mg de Iclusig en presencia de rifampicina (600 mg diarios), un inductor potente de la CYP3A, a 19 voluntarios sanos, ocasionó una reducción del  $AUC_{0-\infty}$  y de la  $C_{max}$  de ponatinib del 62 % y el 42 %, respectivamente, en comparación con la administración de ponatinib solo.

Se debe evitar la administración concomitante de inductores potentes de la CYP3A4, como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina e hipérico, con ponatinib. En su lugar, se deben buscar alternativas al inductor de la CYP3A4, salvo que el beneficio sea mayor que el posible riesgo de la exposición insuficiente a ponatinib.

Sustancias cuyas concentraciones séricas pueden resultar alteradas por ponatinib

#### Sustratos de transportadores

In vitro, ponatinib es un inhibidor de la P-gp y BCRP. Por tanto, ponatinib puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sustratos de la P-gp (p. ej., digoxina, dabigatrán, colchicina, pravastatina) o BCRP (p. ej., metotrexato, rosuvastatina, sulfasalazina) administrados conjuntamente y puede potenciar su efecto terapéutico y sus reacciones adversas. Se recomienda una estrecha vigilancia clínica al administrar ponatinib con estos medicamentos.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis inicial recomendada es de 45 mg de ponatinib una vez al día. El tratamiento debe mantenerse mientras el paciente no muestre signos de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La respuesta de los pacientes se debe vigilar de acuerdo a las guías clínicas estándares. También se debe considerar la interrupción de ponatinib si no se ha obtenido una respuesta hematológica completa en un plazo de tres meses (90 días).

Es probable que el riesgo de acontecimientos oclusivos vasculares esté relacionado con la dosis. No hay suficientes datos disponibles para hacer recomendaciones formales sobre la reducción de la dosis (cuando no se produce un acontecimiento adverso) en pacientes con LMC en fase crónica (FC) que han logrado una respuesta citogenética mayor. Si se estima una reducción de la dosis, hay que tomar en consideración los siguientes factores en la evaluación del beneficio-riesgo: riesgo cardiovascular, efectos secundarios del tratamiento con ponatinib, tiempo transcurrido hasta la respuesta citogenética y niveles transcritos de BCR-ABL (ver secciones 4.4 y 5.1). Si se decide reducir la dosis, se recomienda una estrecha monitorización de la respuesta.

Tratamiento de las toxicidades

Se deben considerar modificaciones o interrupciones de la dosis para el tratamiento de las toxicidades hematológicas y no hematológicas. En el supuesto de que se produzcan reacciones adversas intensas, se debe interrumpir el tratamiento.

Los pacientes cuyas reacciones adversas se resuelvan o atenúen en gravedad podrán reiniciar el tratamiento con Iclusig y se podrá considerar un incremento escalonado de la dosis hasta volver a la dosis diaria utilizada antes de la reacción adversa, si está clínicamente indicado.

Mielosupresión

Las modificaciones de la dosis por neutropenia ( $RAN^* < 1,0 \times 10^9/l$ ) y trombocitopenia (plaquetas  $< 50 \times 10^9/l$ ) no relacionadas con leucemia se resumen en la Tabla 1.

**Tabla 1 Modificaciones de la dosis por mielosupresión**

RAN* < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l. o plaquetas < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Primer episodio: Interrumpir Iclusig y reanudar la dosis inicial de 45 mg tras la recuperación a un RAN ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l y plaquetas ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l
	Segundo episodio: Interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a un RAN ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l y plaquetas ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l
	Tercer episodio: Interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a un RAN ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l y plaquetas ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l
*RAN = recuento absoluto de neutrófilos	

### Oclusión arterial y tromboembolismo venoso

En un paciente en el que se sospeche el desarrollo de un evento arterial oclusivo o de un tromboembolismo venoso, se debe interrumpir Iclusig de inmediato. La decisión de reanudar el tratamiento con Iclusig debe basarse en una valoración del beneficio-riesgo tras la resolución del acontecimiento.

La hipertensión puede contribuir al riesgo de episodios trombóticos arteriales. El tratamiento con Iclusig se debe interrumpir temporalmente si la hipertensión no está controlada médicamente.

### Pancreatitis

En la Tabla 2 se resumen las modificaciones recomendadas en caso de reacciones adversas pancreáticas.

**Tabla 2 Modificaciones de la dosis por pancreatitis y elevación de la lipasa/amilasa**

Pancreatitis de grado 2 o elevación	Continuar con Iclusig en la misma dosis
-------------------------------------	---

Solo elevación de la lipasa/amilasa de grado 3 o 4 (> 2,0 x LSNC*) sin síntomas	Episodio con 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a <math>\leq</math> Grado 1 (&lt; 1,5 x LSNC)</li> </ul> Reparación con 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a <math>\leq</math> Grado 1 (&lt; 1,5 x LSNC)</li> </ul> Reparación con 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerar la suspensión de Iclusig</li> </ul>
Pancreatitis de grado 3	Episodio con 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a &lt; Grado 2</li> </ul> Reparación con 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a &lt; Grado 2</li> </ul> Reparación con 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerar la suspensión de Iclusig</li> </ul>
Pancreatitis de grado 4	Suspender Iclusig
*LSNC = límite superior de la normalidad del Instituto	

### Toxicidad hepática

Puede que se requiera interrupción o de la dosis tal como se describe en la tabla 3.

Tabla 3 Modificaciones a la dosis recomendada para toxicidad hepática

Elevación de la transaminasa hepática > 3 x LSNC*  Grado 2 persistente (mayor de 7 días)  Grado tres o más alto	Episodio con 45 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir Iclusig y controlar la función hepática.</li> <li>• Reiniciar Iclusig a 30 mg tras recuperación a <math>\leq</math> Grado 1 (&lt; 3 x LSNC), o retorno al grado de pretratamiento.</li> </ul> Episodio con 30 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir Iclusig y reiniciar a 15 mg tras la recuperación a <math>\leq</math> Grado 1, o retorno al grado de pretratamiento.</li> </ul> Episodio con 15 mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Descontinuar Iclusig</li> </ul>
---	---



Elevación de la AST o ALT $\geq 3 \times$ LSNC concurrente con una elevación de bilirrubina $> 2 \times$ LSNC y fosfatasa alcalina $< 2 \times$ LSNC	Descontinuar Iclusig
--	----------------------

\*LSNC = límite superior de la normalidad del Laboratorio

### Pacientes de edad avanzada

De los 449 pacientes del estudio clínico de Iclusig, 155 (35%) tenían una edad  $\geq 65$  años. En comparación con los pacientes  $< 65$  años, los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de experimentar reacciones adversas.

### Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática pueden recibir la dosis inicial recomendada. Se recomienda precaución cuando se administra Iclusig a pacientes con insuficiencia hepática.

### Insuficiencia renal

La excreción renal no es una vía de eliminación importante de ponatinib. Iclusig no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes con una depuración de creatinina estimada  $\geq 50$  ml/min pueden recibir de manera segura Iclusig sin ajuste de la dosis. Se recomienda precaución al administrar Iclusig a pacientes con una depuración de creatinina estimada  $< 50$  ml/min o nefropatía terminal.

### Población pediátrica

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Iclusig en pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017012900 emitido mediante Acta No. 02 de 2017, numeral 3.1.1.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Protección de datos de la información no divulgada bajo el decreto 2085 de 2002

- Inserto versión 1.0 de noviembre de 2017
- Información para prescribir versión 1.0 de noviembre de 2017

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2017, numeral 3.1.1.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia:

#### **Composición:**

Cada tableta recubierta contiene Ponatinib 15 mg.  
Cada tableta recubierta contiene Ponatinib 45 mg.

**Forma farmacéutica:** Tableta recubierta

**Indicaciones:** Ponatinib está indicado en pacientes adultos con:

- Leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, fase acelerada o fase blástica que sean resistentes a dasatinib o nilotinib; que sean intolerantes a dasatinib o nilotinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o que presenten la mutación T315I
- Leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) que sean resistentes a dasatinib; que sean intolerantes a dasatinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o que presenten la mutación T315I

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

#### **Precauciones y advertencias:**

**Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Iclusig si:**

- Padece una enfermedad hepática o pancreática o disfunción renal.
- Tiene antecedentes de alcoholismo
- Ha sufrido anteriormente un infarto o un ictus
- Ha tenido coágulos de sangre en los vasos sanguíneos
- Tiene problemas de corazón, como insuficiencia cardíaca, latidos irregulares o prolongación del intervalo QT
- Tiene la tensión arterial alta
- Tiene antecedentes de trastornos hemorrágicos

- Tuvo o puede ahora tener una infección por hepatitis B. Lo anterior se debe a que Iclusig puede ocasionar la reactivación del virus de la hepatitis B, el cual puede ser fatal en algunos casos. Los pacientes serán monitoreados cuidadosamente por su médico en búsqueda de síntomas de infección antes de iniciar el tratamiento.

#### Se deben realizar:

- Evaluaciones de la función del corazón y del estado de las arterias y las venas
- Un análisis de sangre completo Esto se repetirá cada dos semanas durante los tres primeros meses tras el comienzo del tratamiento. Con posterioridad, se hará una vez al mes o como indique el médico.
- Pruebas para medir una proteína sérica conocida como lipasa. Se determinará una proteína sérica denominada lipasa cada dos semanas durante los dos primeros meses y luego de forma periódica. Si aumenta la lipasa, es posible que haya que interrumpir el tratamiento o reducir la dosis.
- Pruebas hepáticas. Se realizarán pruebas de función hepática de manera periódica, según indique su médico.

#### Niños y adolescentes

No administrar este medicamento a niños menos de 18 años, dado que no se dispone de datos en la población pediátrica.

#### Reacciones adversas:

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy Frecuentes	infección de las neumonía, sepsis, folliculitis, celulitis
	Muy frecuentes	anemia, disminución del recuento de plaquetas, disminución del de neutrófilos

	<b>Frecuentes</b>	pancitopenia, neutropenia febril, disminución del recuento de leucocitos, disminución del recuento de linfocitos
<b>Trastornos endocrinos</b>	<b>Frecuentes</b>	Hipotiroidismo
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	<b>Muy frecuentes</b>	disminución del apetito
	<b>Frecuentes</b>	deshidratación, retención de líquidos, hipocalcemia, hiperglucemia, hiperuricemia, hipofosfatemia, hipertrigliceridemia, hipopotasemia, disminución del
	<b>Poco frecuentes</b>	síndrome de lisis tumoral
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	<b>Muy frecuentes</b>	insomnio
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	<b>Muy frecuentes</b>	cefalea, mareo
	<b>Frecuentes</b>	accidente cerebrovascular, infarto cerebral, neuropatía periférica, letargo, migraña, hiperestesia, hipoestesia, parestesia

	<b>Poco frecuentes</b>	<b>estenosis de las arterias cerebrales, hemorragia cerebral, hemorragia intracraneana</b>
<b>Trastornos oculares</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>visión borrosa, sequedad ocular, edema periorbital, edema palpebral,</b>
	<b>Poco frecuentes</b>	<b>trombosis de las venas retinianas, oclusión de las venas retinianas, oclusión de las arterias retinianas, deterioro visual</b>
<b>Trastornos cardíacos</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, arteriopatía coronaria, angina de pecho, derrame pericárdico, fibrilación auricular, disminución de la fracción de eyección,</b>
	<b>Poco frecuentes</b>	<b>isquemia miocárdica, síndrome coronario agudo, molestias cardíacas, miocardiopatía isquémica, arterioesposmo coronario, disfunción</b>
	<b>Muy frecuentes</b>	<b>hipertensión</b>

<b>Trastornos vasculares</b>	<b>Frecuentes</b>	arteriopatía oclusiva periférica, isquemia periférica, estenosis arterial periférica, claudicación intermitente, trombosis venosa profunda,
	<b>Poco frecuentes</b>	mala circulación periférica, infarto esplénico, embolia venosa, trombosis venosa, crisis hipertensiva, estenosis de la
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	<b>Muy frecuentes</b>	disnea, tos
	<b>Frecuentes</b>	embolia pulmonar, derrame pleural, epistaxis, disfonía, hipertensión
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	<b>Muy frecuentes</b>	dolor abdominal, diarrea, vómitos, estreñimiento, náuseas, aumento de
	<b>Frecuentes</b>	pancreatitis, aumento de la amilasa en sangre, enfermedad por reflujo gastroesofágico, estomatitis, dispepsia, distensión abdominal, molestias abdominales, sequedad de boca, hemorragia gástrica
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	<b>Muy frecuentes</b>	aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la
	<b>Frecuentes</b>	aumento de la bilirrubina en sangre, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la

	Poco frecuentes	hepatotoxicidad, fallo hepático, ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	exantema, sequedad de la piel
	Frecuentes	exantema pruriginoso, exantema exfoliativo, eritema, alopecia, prurito, exfoliación de la piel, sudores nocturnos, hiperhidrosis, petequias, equimosis, dolor cutáneo, dermatitis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy frecuentes	dolor óseo, artralgias, mialgias, dolor en una extremidad, dolor de espalda, espasmos
	Frecuentes	dolor osteomuscular, dolor de cuello, dolor torácico
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	cansancio, astenia, edema periférico, fiebre,
	Frecuentes	escalofríos, enfermedad pseudogripal, dolor torácico no cardíaco, nódulo palpable,

### Interacciones:

Sustancias que pueden aumentar las concentraciones séricas de ponatinib

### Inhibidores de la CYP3A

Ponatinib se metaboliza por la acción de la CYP3A4.

La administración concomitante de una sola dosis oral de 15 mg de Iclusig y ketoconazol (400 mg al día), un potente inhibidor de la CYP3A, aumentó de forma moderada la exposición sistémica a ponatinib; los valores de AUC<sub>0-∞</sub>

y C<sub>max</sub> de ponatinib fueron un 78% y 47% mayores, respectivamente, que los observados cuando ponatinib se administró en monoterapia.

Se requiere precaución, así como considerar la reducción de la dosis inicial de Iclusig a 30 mg, cuando se use simultáneamente con inhibidores potentes de la CYP3A, como claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina, voriconazol y zumo de pomelo.

**Sustancias que pueden disminuir las concentraciones séricas de ponatinib**

#### **Inductores de la enzima CYP3A**

La administración simultánea de una dosis única de 45 mg de Iclusig en presencia de rifampicina (600 mg diarios), un inductor potente de la CYP3A, a 19 voluntarios sanos, ocasionó una reducción del AUC<sub>0-∞</sub> y de la C<sub>max</sub> de ponatinib del 62 % y el 42 %, respectivamente, en comparación con la administración de ponatinib solo.

Se debe evitar la administración concomitante de inductores potentes de la CYP3A4, como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina e hipérico, con ponatinib. En su lugar, se deben buscar alternativas al inductor de la CYP3A4, salvo que el beneficio sea mayor que el posible riesgo de la exposición insuficiente a ponatinib.

**Sustancias cuyas concentraciones séricas pueden resultar alteradas por ponatinib**

#### **Sustratos de transportadores**

In vitro, ponatinib es un inhibidor de la P-gp y BCRP. Por tanto, ponatinib puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sustratos de la P-gp (p. ej., digoxina, dabigatrán, colchicina, pravastatina) o BCRP (p. ej., metotrexato, rosuvastatina, sulfasalazina) administrados conjuntamente y puede potenciar su efecto terapéutico y sus reacciones adversas. Se recomienda una estrecha vigilancia clínica al administrar ponatinib con estos medicamentos.

**Población pediátrica**

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

**Vía de administración: Oral**



## Dosificación y Grupo etario:

La dosis inicial recomendada es de 45 mg de ponatinib una vez al día. El tratamiento debe mantenerse mientras el paciente no muestre signos de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La respuesta de los pacientes se debe vigilar de acuerdo a las guías clínicas estándares. También se debe considerar la interrupción de ponatinib si no se ha obtenido una respuesta hematológica completa en un plazo de tres meses (90 días).

Es probable que el riesgo de acontecimientos oclusivos vasculares esté relacionado con la dosis. No hay suficientes datos disponibles para hacer recomendaciones formales sobre la reducción de la dosis (cuando no se produce un acontecimiento adverso) en pacientes con LMC en fase crónica (FC) que han logrado una respuesta citogenética mayor. Si se estima una reducción de la dosis, hay que tomar en consideración los siguientes factores en la evaluación del beneficio-riesgo: riesgo cardiovascular, efectos secundarios del tratamiento con ponatinib, tiempo transcurrido hasta la respuesta citogenética y niveles transcritos de BCR-ABL. Si se decide reducir la dosis, se recomienda una estrecha monitorización de la respuesta.

## Tratamiento de las toxicidades

Se deben considerar modificaciones o interrupciones de la dosis para el tratamiento de las toxicidades hematológicas y no hematológicas. En el supuesto de que se produzcan reacciones adversas intensas, se debe interrumpir el tratamiento.

Los pacientes cuyas reacciones adversas se resuelvan o atenúen en gravedad podrán reiniciar el tratamiento con Iclusig y se podrá considerar un incremento escalonado de la dosis hasta volver a la dosis diaria utilizada antes de la reacción adversa, si está clínicamente indicado.

## Mielosupresión

Las modificaciones de la dosis por neutropenia ( $RAN^* < 1,0 \times 10^9/l$ ) y trombocitopenia (plaquetas  $< 50 \times 10^9/l$ ) no relacionadas con leucemia se resumen en la Tabla 1.

**Tabla 1 Modificaciones de la dosis por mielosupresión**

	<b>Primer episodio:</b> Interrumpir Iclusig y reanudar la dosis inicial de 45 mg tras la recuperación a un $RAN \geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$
--	--

RAN* < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l. o plaquetas < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<b>Segundo episodio:</b> Interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a un RAN ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l y plaquetas ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l
	<b>Tercer episodio:</b> Interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a un RAN ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l y plaquetas ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l
*RAN = recuento absoluto de neutrófilos	

### Oclusión arterial y tromboembolismo venoso

En un paciente en el que se sospeche el desarrollo de un evento arterial oclusivo o de un tromboembolismo venoso, se debe interrumpir Iclusig de inmediato. La decisión de reanudar el tratamiento con Iclusig debe basarse en una valoración del beneficio-riesgo tras la resolución del acontecimiento.

La hipertensión puede contribuir al riesgo de episodios trombóticos arteriales. El tratamiento con Iclusig se debe interrumpir temporalmente si la hipertensión no está controlada médicamente.

### Pancreatitis

En la Tabla 2 se resumen las modificaciones recomendadas en caso de reacciones adversas pancreáticas.

**Tabla 2 Modificaciones de la dosis por pancreatitis y elevación de la lipasa/amilasa**

Pancreatitis de grado 2 o elevación	Continuar con Iclusig en la misma dosis
Solo elevación de la lipasa/amilasa de grado 3 o 4 (> 2,0 x LSNC*) sin síntomas	Episodio con 45 mg: • Interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a ≤ Grado 1 (< 1,5 x LSNC) Reparación con 30 mg: • Interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a ≤ Grado 1 (< 1,5 x LSNC) Reparación con 15 mg: • Considerar la suspensión de Iclusig

<b>Pancreatitis de grado 3</b>	<b>Episodio con 45 mg:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a &lt; Grado 2</li> </ul> <b>Reaparición con 30 mg:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a &lt; Grado 2</li> </ul> <b>Reaparición con 15 mg:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerar la suspensión de Iclusig</li> </ul>
<b>Pancreatitis de grado 4</b>	<b>Suspender Iclusig</b>
*LSNC = límite superior de la normalidad del Instituto	

### Toxicidad hepática

Puede que se requiera interrupción o de la dosis tal como se describe en la tabla 3.

**Tabla 3 Modificaciones a la dosis recomendada para toxicidad hepática**

<b>Elevación de la transaminasa hepática &gt; 3 x LSNC*</b>  <b>Grado 2 persistente (mayor de 7 días)</b>  <b>Grado tres o más alto</b>	<b>Episodio con 45 mg:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir Iclusig y controlar la función hepática.</li> <li>• Reiniciar Iclusig a 30 mg tras recuperación a ≤ Grado 1 (&lt; 3 x LSNC), o retorno al grado de pretratamiento.</li> </ul> <b>Episodio con 30 mg:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir Iclusig y reiniciar a 15 mg tras la recuperación a ≤ Grado 1, o retorno al grado de pretratamiento.</li> </ul> <b>Episodio con 15 mg:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Descontinuar Iclusig</li> </ul>
<b>Elevación de la AST o ALT ≥ 3 x LSNC concurrente con una elevación de bilirrubina &gt; 2 x LSNC y fosfatasa alcalina &lt; 2 x LSNC</b>	<b>Descontinuar Iclusig</b>

\*LSNC = límite superior de la normalidad del Laboratorio

### **Pacientes de edad avanzada**

De los 449 pacientes del estudio clínico de Iclusig, 155 (35%) tenían una edad  $\geq 65$  años. En comparación con los pacientes  $< 65$  años, los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de experimentar reacciones adversas.

### **Insuficiencia hepática**

Los pacientes con insuficiencia hepática pueden recibir la dosis inicial recomendada. Se recomienda precaución cuando se administra Iclusig a pacientes con insuficiencia hepática.

### **Insuficiencia renal**

La excreción renal no es una vía de eliminación importante de ponatinib. Iclusig no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes con una depuración de creatinina estimada  $\geq 50$  ml/min pueden recibir de manera segura Iclusig sin ajuste de la dosis. Se recomienda precaución al administrar Iclusig a pacientes con una depuración de creatinina estimada  $< 50$  ml/min o nefropatía terminal.

### **Población pediátrica**

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Iclusig en pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos.

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

**Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10**

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 1.0 de noviembre de 2017 y la información para precribir versión 1.0 de noviembre de 2017 para el producto de la referencia.

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

En cuanto al plan de gestión del riesgo, de acuerdo con información allegada mediante radicado 2017178703 se considera que los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado.

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.

### 3.1.1.7. RYDAPT® 25 mg CÁPSULAS BLANDAS

Expediente : 20117428  
Radicado : 2016146167/ 2017060097 / 2017184004  
Fecha : 15/12/2017  
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada Cápsula Blanda contiene 25mg de Midostaurina

Forma farmacéutica: Cápsulas blandas

Indicaciones: Rydapt está indicado:

En combinación con quimioterapia estándar de inducción y consolidación, seguida de monoterapia de mantenimiento, en pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) recién diagnosticada que dan positivo en una prueba de detección de mutaciones en *FLT3*.

Contraindicaciones: Rydapt está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la midostaurina o a alguno de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Neutropenia / infecciones

Se ha descrito neutropenia en pacientes que recibían Rydapt en monoterapia o combinado con quimioterapia. Es necesario controlar periódicamente el número de leucocitos, especialmente al inicio del tratamiento.

En los pacientes que presenten signos de neutropenia severa sin causa aparente se deberá interrumpir el tratamiento con Rydapt hasta que el RAN sea igual o superior a  $1 \times 10^9/l$ , en los pacientes con LMA, o igual o superior a  $1,5 \times 10^9/l$ , en los pacientes con MS avanzada, como se recomienda en las Tablas 1 y 2. Se debe suspender definitivamente el tratamiento con Rydapt cuando el paciente presente una neutropenia severa recurrente o prolongada que suscite sospechas de guardar relación con Rydapt.

Cualquier infección activa grave debe estar bajo control antes de iniciar la monoterapia con Rydapt. Se debe vigilar la aparición de signos y síntomas de infección en el paciente y, si se diagnostica una infección, deberá instituirse un

tratamiento adecuado de inmediato, que puede incluir, si procede, la suspensión definitiva del tratamiento con Rydapt.

#### Disfunción cardíaca

En los estudios sobre MS avanzada con Rydapt se registraron casos de disfunción cardíaca, como insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), algunos mortales, así como disminuciones pasajeras de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI). Aunque se registraron casos mortales de insuficiencia cardíaca en tales estudios, en el estudio aleatorizado sobre LMA no se observaron diferencias en la disfunción de la FEVI o la ICC entre el grupo tratado con Rydapt más quimioterapia y el que recibió el placebo más quimioterapia. En pacientes en riesgo, Rydapt debe usarse con cautela y los pacientes deben ser objeto de un seguimiento riguroso (al inicio del tratamiento y durante el mismo).

#### Toxicidad pulmonar

Se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis, algunos mortales, en pacientes que recibieron Rydapt en monoterapia o combinado con quimioterapia. Se debe vigilar la aparición de síntomas pulmonares indicativos de enfermedad pulmonar intersticial o de neumonitis en los pacientes, debiéndose suspender definitivamente el tratamiento con Rydapt si tales síntomas son de grado  $\geq 3$  (según los NCI - CTCAE).

#### Toxicidad embriofetal y lactancia

Los resultados de los estudios con animales indican que Rydapt puede ser dañino para el feto cuando se administra a mujeres gestantes. La administración de midostaurina a ratas y conejas preñadas durante el período de la organogénesis resultó tóxica para el embrión o feto. Se debe advertir a las gestantes del riesgo para el feto; es necesario aconsejar a las mujeres con capacidad de procrear que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Rydapt y hasta por lo menos 4 meses después de haberlo finalizado.

Como no puede descartarse que RYDAPT cause efectos adversos graves en los lactantes, se debe aconsejar a las madres lactantes que dejen de amamantar durante el tratamiento con Rydapt y hasta por lo menos 4 meses después de haberlo finalizado

#### Reacciones adversas: LMA - Resumen del perfil toxicológico

La evaluación de la seguridad de Rydapt (en dosis de 50 mg dos veces al día) en pacientes con LMA recién diagnosticada y mutación en *FLT3* se basa en un estudio de fase III, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo. Un total de 717 pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir Rydapt

o placebo de forma secuencial (del día 8 al día 21) en combinación con una terapia de inducción estándar con daunorubicina (60 mg/m<sup>2</sup> del día 1 al día 3) + citarabina (200 mg/m<sup>2</sup> del día 1 al día 7) y una terapia de consolidación con una dosis elevada de citarabina (3 g/m<sup>2</sup> los días 1, 3 y 5) y, luego, un tratamiento de mantenimiento continuo con Rydapt o placebo según la asignación inicial hasta un máximo de 12 ciclos (de 28 días cada uno). La duración mediana general de la exposición fue de 42 días (rango: 2 a 576 días) en los pacientes del grupo de RYDAPT más quimioterapia estándar, y de 34 días (rango: 1 a 465 días) en los pacientes del grupo del placebo más quimioterapia estándar. En los 206 pacientes que ingresaron en la fase de mantenimiento (120 en el grupo de RYDAPT y 85 en el del placebo), la duración mediana de la exposición fue de 11 meses (rango: 16 a 520 días).

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia  $\geq 30\%$ ) en el grupo de RYDAPT más quimioterapia estándar fueron la neutropenia febril, las náuseas, la dermatitis exfoliativa, los vómitos, la cefalea, las petequias y la pirexia (fiebre). Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes (incidencia  $\geq 10\%$ ) fueron la neutropenia febril, la linfopenia, la infección relacionada con un dispositivo médico, la dermatitis exfoliativa y las náuseas.

Se registraron reacciones adversas graves en el 46,3% de los pacientes del grupo de Rydapt más quimioterapia estándar y en el 51,8% de los pacientes del grupo del placebo más quimioterapia estándar. La reacción adversa grave más frecuente en los pacientes del grupo de Rydapt más quimioterapia estándar fue la neutropenia febril (15,7%), que se manifestó con una frecuencia similar en el grupo del placebo (15,8%).

Se suspendió definitivamente el tratamiento debido a un evento adverso en el 8,3% de los pacientes del grupo de Rydapt y en el 5,3% de los pacientes del grupo del placebo. El evento adverso de grado 3 o 4 más frecuente que condujo a la retirada del tratamiento en el grupo de RYDAPT fue la dermatitis exfoliativa (1,2%).

Fallecieron el 4,3% de los pacientes que recibieron Rydapt más quimioterapia estándar y el 6,3% de los pacientes tratados con placebo más quimioterapia estándar. La causa de muerte más frecuente en el grupo de Rydapt más quimioterapia estándar fue la sepsis (1,2%), que se manifestó con una frecuencia similar en el grupo del placebo (1,8%).

Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos sobre LMA

La Tabla 3 recoge las categorías de frecuencia de las reacciones adversas notificadas en los pacientes con LMA recién diagnosticada y mutación en *FLT3* del estudio de fase III. Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, y dentro de cada clase se han clasificado

por orden decreciente de frecuencia. Además, también se proporciona la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (del CIOMS III): muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muy rara ( $< 1/10\ 000$ ); de frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). La Tabla 4 presenta las anomalías de laboratorio importantes del mismo estudio de fase III registradas en pacientes con LMA recién diagnosticada y mutación en *FLT3L*.

Tabla 3 Reacciones adversas notificadas en el estudio clínico de LMA

Reacciones adversas	Todos los grados		Grados 3 o 4		Categoría de frecuencia
	RYDAPT + quimio, n = 229 <sup>1</sup> %	Placebo + quimio, n = 226 <sup>1</sup> %	RYDAPT + quimio, n = 344 <sup>1</sup> %	Placebo + quimio, n = 335 <sup>1</sup> %	
<b>Infecciones e infestaciones</b>					
Infección relacionada con un dispositivo médico	24	17,3	16,2	10,1	Muy frecuente
Infección de las vías respiratorias altas	5,2	3,1	0,6	0,9	Frecuente
Sepsis neutropénica	0,9	0,4	3,5	0,3	Infrecuente
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>					
Neutropenia febril	83,4	80,5	83,2	83,3	Muy frecuente
Petequia	35,8	27	1,2	0,6	Muy frecuente
Linfopenia <sup>2</sup>	16,6	18,6	19,7	22,7	Muy frecuente
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>					
Hipersensibilidad	15,7	14,2	0,6	1,2	Muy frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>					
Hiperuricemia	8,3	6,2	0,6	0,6	Frecuente
<b>Trastornos psiquiátricos</b>					
Insomnio	12,2	8	0	0,3	Muy frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>					
Cefalea	45,9	38,1	2,6	3	Muy frecuente
Síncope	5,2	4,9	4,6	3	Frecuente



Reacciones adversas	Todos los grados		Grados 3 o 4		Categoría de frecuencia
	RYDAPT + quimio, n = 229 <sup>1</sup> %	Placebo + quimio, n = 226 <sup>1</sup> %	RYDAPT + quimio, n = 344 <sup>1</sup> %	Placebo + quimio, n = 335 <sup>1</sup> %	
Temblor	3,9	1,8	0	0	Frecuente
<b>Trastornos oculares</b>					
Edema palpebral	3,1	0,4	0	0	Frecuente
<b>Trastornos cardíacos</b>					
Hipotensión	14,4	15	5,5	3	Muy frecuente
Taquicardia sinusal	9,6	8	1,2	0	Frecuente
Hipertensión	7,9	5,8	2,3	1,2	Frecuente
Derrame pericárdico	3,5	1,3	0,6	0	Frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>					
Epistaxis	27,5	23,5	2,6	0,6	Muy frecuente
Dolor laríngeo	11,8	9,7	0,6	0,9	Muy frecuente
Disnea	10,9	12,4	5,5	4,2	Muy frecuente
Derrame pleural	5,7	3,5	1,2	0,9	Frecuente
Rinofaringitis	8,7	6,6	0	0	Frecuente
Síndrome de dificultad respiratoria aguda	2,2	0,4	2,3	0,9	Frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>					
Náuseas	83,4	70,4	5,8	10,1	Muy frecuente
Vómitos	60,3	52,7	2,9	4,5	Muy frecuente
Estomatitis	21,8	14,2	3,5	2,7	Muy frecuente
Dolor en la parte superior del abdomen	16,6	14,6	0	0,3	Muy frecuente
Hemorroides	15,3	10,6	1,4	0	Muy frecuente
Malestar anorrectal	7	4	0,9	0	Frecuente
Malestar abdominal	3,5	0,9	0	0	Frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>					
Dermatitis exfoliativa	61,6	60,6	13,6	7,8	Muy frecuente

Reacciones adversas	Todos los grados		Grados 3 o 4		Categoría de frecuencia
	RYDAPT + quimio, n = 229 <sup>1</sup> %	Placebo + quimio, n = 226 <sup>1</sup> %	RYDAPT + quimio, n = 344 <sup>1</sup> %	Placebo + quimio, n = 335 <sup>1</sup> %	
Hiperhidrosis	14,4	8	0	0	Muy frecuente
Piel seca	7	5,3	0	0	Frecuente
Queratitis	6,6	4,9	0,3	0,6	Frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>					
Dolor de espalda	21,8	15,5	1,4	0,6	Muy frecuente
Artralgia	14	8	0,3	0,3	Muy frecuente
Dolor óseo	9,6	9,7	1,4	0,3	Frecuente
Dolor en una extremidad	9,6	8,8	1,4	0,4	Frecuente
Dolor de cuello	7,9	4	0,6	0	Frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>					
Pirexia (fiebre)	34,5	35,4	2,9	2,7	Muy frecuente
Trombosis relacionada con catéter	3,5	1,3	2	1,8	Frecuente
<b>Exploraciones complementarias</b>					
Hiperglucemia	20,1	16,8	7	5,4	Muy frecuente
Prolongación del tiempo activado de tromboplastina parcial	12,7	8,4	2,6	1,8	Muy frecuente
Aumento de peso	6,6	3,1	0,9	0,3	Frecuente

<sup>1</sup>En los centros de los estudios de América del Norte se recopilaban todos los grados de 13 eventos adversos previamente especificados. Para el resto de los eventos adversos solo se recopilaban los grados 3 y 4.

<sup>2</sup>Se observó una mayor frecuencia con RYDAPT durante la fase de mantenimiento, véase el epígrafe «Perfil toxicológico durante la fase de mantenimiento» un poco más adelante.

**Tabla 4** Porcentaje de pacientes con anomalías de laboratorio importantes de grado 3 o 4

Anomalía de laboratorio importante	RYDAPT 50 mg dos veces al día (n = 345) Grado 3 o 4 %	Placebo (n = 335) Grado 3 o 4 %	Categoría de frecuencia (basada en todos los grados)

Anomalia de laboratorio importante	RYDAPT 50 mg dos veces al día (n = 345) Grado 3 o 4 %	Placebo (n = 335) Grado 3 o 4 %	Categoría de frecuencia (basada en todos los grados)
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	84	85,1	Muy frecuente
Disminución de la hemoglobina	77,4	77,6	Muy frecuente
Aumento de la aspartato-transaminasa (AST)	6,6	7,2	Muy frecuente
Aumento de la alanina-transaminasa (ALT)	19,7	15,8	Muy frecuente
Hipercalcemia	0,6	0,3	Frecuente
Hipopotasemia	13,9	14,3	Muy frecuente
Hipernatremia	1,2	1,8	Muy frecuente

### Perfil toxicológico durante la fase de mantenimiento

Aunque la Tabla 3 proporciona la incidencia de las reacciones adversas registradas durante todo el estudio, cuando se evaluó de forma separada la fase de mantenimiento (con Rydapt en monoterapia o el placebo) se observó una diferencia en el tipo y la severidad de las reacciones adversas. Además, la incidencia global de reacciones adversas durante la fase de mantenimiento fue por lo general menor. Las reacciones adversas que durante la fase de mantenimiento presentaban una diferencia  $\geq 5\%$  entre el grupo de Rydapt y el del placebo fueron las náuseas (46,4% frente a 17,9%), la hiperglucemia (20,2% frente a 12,5%), los vómitos (19% frente a 5,4%) y la linfopenia (16,7% frente a 8,9%).

La mayoría de las anomalías hemáticas notificadas tuvieron lugar durante la fase de inducción y consolidación, cuando los pacientes recibieron Rydapt o el placebo en combinación con quimioterapia. Las anomalías hemáticas de grado 3 o 4 más frecuentes registradas en los pacientes con Rydapt durante la fase de mantenimiento fueron la disminución del recuento absoluto de neutrófilos (20,8% frente a 18,9%) y la leucopenia (7,5% frente a 5,9%).

En términos generales puede decirse que las reacciones adversas notificadas durante la fase de mantenimiento fueron de intensidad leve o moderada y dieron lugar a muy pocas retiradas (0,8% en el grupo de Rydapt frente al 1,2% en el grupo del placebo).

### Descripción de reacciones adversas de especial interés

#### Trastornos gastrointestinales

Se han registrado náuseas y vómitos leves en pacientes con LMA durante la fase de mantenimiento; estos casos se resolvieron satisfactoriamente con un antiemético profiláctico de apoyo y solo en dos pacientes, uno de cada grupo terapéutico, llevaron a retirar el tratamiento.

#### Interacciones:

La midostaurina es metabolizada extensamente en el hígado a través de la isoforma CYP3A4 que es inducida o inhibida por un cierto número de medicamentos concomitantes. Por otro lado, datos *in vitro* indican que la midostaurina y sus metabolitos pueden inhibir o inducir las enzimas del citocromo P450 (CYP). Por consiguiente, RYDAPT puede ser tanto el blanco como el responsable de interacciones farmacológicas *in vivo*.

#### Efecto de otros medicamentos sobre Rydapt

Los fármacos o sustancias que afectan la actividad de la CYP3A4 pueden alterar las concentraciones plasmáticas de midostaurina y, por lo tanto, la seguridad y la eficacia de Rydapt.

#### Inhibidores potentes de la CYP3A4

Los inhibidores potentes de la CYP3A4 pueden aumentar la concentración sanguínea de midostaurina. En un estudio de 36 sujetos sanos, cuando se administró ketoconazol (un inhibidor potente de la CYP3A4) en el estado estacionario con una sola dosis de RYDAPT se observó un aumento significativo de la exposición a la midostaurina (la  $C_{m\acute{a}x}$  fue 1,8 veces mayor y el  $AUC_{0-\infty}$ , diez veces mayor), mientras que las concentraciones máximas de los metabolitos activos, CGP62221 y CGP52421, se redujeron a la mitad. Otro estudio en el que se evaluaron múltiples administraciones de 50 mg de midostaurina dos veces al día con itraconazol (otro inhibidor potente de la CYP3A4) en el estado estacionario en un subgrupo de pacientes ( $n = 7$ ) reveló que la exposición a la midostaurina ( $C_{m\acute{i}n}$ ) en el estado estacionario se multiplicaba solo por 2,09. Durante la fase de inducción del estudio de LMA, hasta el 62% de los pacientes recibieron midostaurina con inhibidores potentes de la CYP3A4. La administración de RYDAPT con inhibidores de la CYP3A4 multiplicó por 1,44 la exposición a la midostaurina ( $C_{m\acute{i}n}$ ). No se observó ningún efecto en CGP62221 ni en CGP52421. Dada la naturaleza cronodependiente de la farmacocinética de la midostaurina, la interacción entre los inhibidores potentes de la CYP3A4 y la exposición a la midostaurina reviste escaso interés clínico. Se debe aconsejar precaución cuando la midostaurina se administre simultáneamente con medicamentos que sean inhibidores potentes de la CYP3A4, como los antifúngicos (p. ej., ketoconazol), algunos antiviricos (p. ej., ritonavir), los antibióticos macrólidos (p. ej., claritromicina) y la nefazodona. Se debe pensar en la posibilidad de utilizar otros medicamentos que no inhiban con potencia la actividad de la CYP3A4. Cuando no

existan opciones terapéuticas satisfactorias deberá efectuarse un seguimiento riguroso de los pacientes en busca de signos de toxicidad.

#### Inductores potentes de la CYP3A4

Los inductores potentes de la CYP3A4 pueden disminuir la concentración de midostaurina en la sangre. En un estudio en sujetos sanos, la administración de un inductor potente de la CYP3A4, la rifampicina (600 mg al día), en el estado estacionario con una sola dosis de midostaurina disminuyó la  $C_{m\acute{a}x}$  de midostaurina en un 73% y el  $AUC_{0-\infty}$  en un 96%, respectivamente. Algo similar se observó con ambos metabolitos, CGP62221 y CGP52421. Se debe evitar el uso simultáneo de RYDAPT con inductores potentes de la CYP3A4 (p. ej., carbamazepina, rifampicina, hierba de san Juan).

#### Efecto de RYDAPT sobre otros medicamentos

La farmacocinética del midazolam (un sustrato sensible de la CYP3A4) permaneció inalterada al cabo de cuatro días de administración de midostaurina a sujetos sanos. Aunque el midazolam se administró únicamente durante el período de exposición máxima a la midostaurina, los datos dan a entender que la midostaurina no es un inductor potente de la CYP3A4

Según los resultados de la inhibición *in vitro*, los medicamentos de estrecho margen terapéutico que son sustratos de las isoformas CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o de la proteína de transporte OATP1B1 deben usarse con precaución cuando se administren con midostaurina, y podrían requerir ajustes posológicos para mantener una exposición óptima.

#### Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear

##### Embarazo

##### Resumen de los riesgos

RYDAPT puede causar daños al feto cuando se administra a una gestante.

No se han realizado estudios comparativos adecuados en mujeres gestantes. Los estudios de la función reproductora en ratas y conejas han revelado que la midostaurina es fetotóxica. Se ha observado un mayor número de resorciones tardías, una disminución del peso fetal y una menor osificación del esqueleto en ratas y conejos tras la exposición prenatal a concentraciones de midostaurina más de 50 veces menores que la exposición humana prevista con las dosis recomendadas de 50 y 100 mg dos veces al día, basada en el AUC. Se debe informar a las gestantes del riesgo para el feto.

##### Datos en animales

En los estudios de desarrollo embrionofetal en ratas y conejas, las hembras preñadas recibieron dosis orales de midostaurina de 3, 10 y 30 mg/kg/d y 2, 10 y 20 mg/kg/d, respectivamente, durante el período de la organogénesis. En las ratas se apreció un aumento del número de resorciones tardías con todas las dosis y una disminución del peso fetal y de la osificación del esqueleto con la mayor dosis de 30 mg/kg/d; no se observó toxicidad materna. En las conejas se apreció toxicidad materna con todas las dosis. Con las dosis de 10 y 20 mg/kg/d se observó mortalidad en las progenitoras, disminución del peso fetal y retraso de la osificación. Las concentraciones que provocaron toxicidad materna y fetal en ambas especies son más de 50 veces menores que las exposiciones terapéuticas humanas que se logran con las dosis recomendadas de 50 y 100 mg dos veces al día, tomando como base la comparación de los AUC de las respectivas especies. En un estudio de desarrollo pre y posnatal, se administraron a ratas dosis orales de 5, 15 y 30 mg/kg/d durante la gestación y la lactancia hasta el destete. Con la dosis de 30 mg/kg/d se observó toxicidad materna, como signos de distocia y camadas de menor tamaño. En las crías de rata (generación F1) expuestas a la dosis de 30 mg/kg/d de midostaurina se observaron disminuciones del peso corporal y un retraso de la apertura ocular y la ontogenia del reflejo de sobresalto acústico. La exposición sistémica materna con la dosis de 30 mg/kg (basada en el AUC) fue más de 200 veces menor que la exposición terapéutica humana que se alcanza con las dosis de 50 y 100 mg dos veces al día.

### Lactancia

No se sabe si la midostaurina o sus metabolitos activos pasan a la leche humana. No existen datos acerca de los efectos de Rydapt en los niños lactantes o sobre la producción de leche. Los estudios indican que la midostaurina administrada por vía oral y sus metabolitos activos pasan a la leche de las ratas lactantes. Puesto que muchos fármacos se excretan en la leche humana y dada la posibilidad de que ocurran reacciones adversas graves en los lactantes a causa de Rydapt, es necesario advertir a la madre lactante del riesgo para el niño e interrumpir la lactancia durante el tratamiento con RYDAPT y hasta por lo menos 4 meses después de haberlo finalizado.

### Mujeres y varones con capacidad de procrear

#### Prueba del embarazo

Se recomienda que las mujeres sexualmente activas con capacidad de procrear se hagan una prueba del embarazo antes de comenzar el tratamiento con Rydapt.

#### Anticoncepción

Se debe advertir a las mujeres con capacidad de procrear que los estudios con animales revelan que Rydapt puede ser perjudicial para el feto en desarrollo. Las

mujeres sexualmente activas con capacidad de procrear deben usar un método anticonceptivo eficaz (con una tasa de embarazo inferior al 1%) mientras estén tomando Rydapt y hasta por lo menos 4 meses después de haber finalizado el tratamiento con Rydapt.

Los varones sexualmente activos que tomen Rydapt deben usar un preservativo durante el coito con mujeres fértiles o embarazadas y hasta por lo menos 4 meses después de haber finalizado el tratamiento con Rydapt para evitar el embarazo o el daño embriofetal.

### Esterilidad

Rydapt puede menoscabar la fecundidad en el ser humano. La administración oral de midostaurina en dosis de 10, 30 y 60 mg/kg/d se asoció a toxicidad para la función reproductora en ratas machos y hembras (con la dosis de 60 mg/kg/d). En los machos, se observaron degeneración y atrofia testicular, alteraciones de la motilidad de los espermatozoides y una disminución del número de espermatozoides y del peso de los órganos genitales. En las hembras que recibieron 60 mg/kg/d se apreció un mayor número de resorciones y un menor número de embarazos, implantaciones y embriones vivos. En los perros se observó una inhibición de la espermatogénesis con dosis  $\geq 3$  mg/kg/d. Las concentraciones de midostaurina en las ratas con la dosis de 60 mg/kg/d y en los perros con la dosis de 3 mg/kg/d son 8 y 100 veces menores, respectivamente, que las exposiciones terapéuticas humanas que se alcanzan con las dosis recomendadas de 50 y 100 mg dos veces al día, basadas en el AUC.

### Sobredosis

Se han comunicado muy pocos casos de sobredosis en seres humanos. Se han administrado dosis únicas de hasta 600 mg con una tolerabilidad aguda aceptable. En todos los casos de sobredosis deben tomarse medidas generales de apoyo.

### Vía de administración: Oral

### Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento con Rydapt debe iniciarlo un médico con experiencia en el uso de terapias antineoplásicas.

### Posología

#### Población destinataria

#### Dosis recomendada en la LMA

La dosis recomendada de Rydapt es de 50 mg dos veces al día. Rydapt se administra del día 8 al día 21 de cada ciclo de quimioterapia de inducción y

consolidación y luego dos veces al día como monoterapia de mantenimiento durante 12 meses.

#### Modificaciones de la dosis

#### Modificaciones de la dosis en la LMA

Las recomendaciones para modificar la dosis de Rydapt en pacientes con LMA se proporcionan en la Tabla 1.

Tabla -1 Recomendaciones para interrumpir, reducir o suspender definitivamente la dosis de Rydapt en pacientes con LMA

Criterios	Administración de RYDAPT
En la fase de mantenimiento: Neutropenia de grado 4 (RAN < 0,5 × 10 <sup>9</sup> /l)	Interrumpa el tratamiento con RYDAPT hasta que el RAN sea ≥ 1,0 × 10 <sup>9</sup> /l, luego reanúdelo en dosis de 50 mg dos veces al día.  Si la neutropenia (RAN < 1,0 × 10 <sup>9</sup> /l) persiste más de 2xsemanas y está presuntamente relacionada con RYDAPT, deje de administrar RYDAPT.

RAN: recuento absoluto de neutrófilos.

#### Poblaciones especiales

##### Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. Se tiene escasa experiencia clínica en pacientes con disfunción renal severa. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal terminal.

##### Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve o moderada (clase A o B de Child-Pugh). No se ha llevado a cabo ningún estudio en pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh).

##### Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

Aún no se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Rydapt en pacientes pediátricos (menores de 18 años de edad).

##### Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

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



## Modo de administración

Rydapt debe administrarse por vía oral, dos veces al día, cada 12 horas aproximadamente. Rydapt debe tomarse con alimentos para evitar las náuseas.

Se debe administrar un tratamiento antiemético preventivo según la práctica médica local y la tolerancia del paciente.

Las cápsulas de Rydapt deben ingerirse enteras con una cantidad suficiente de agua (un vaso). No deben abrirse, triturarse ni masticarse.

En caso de olvido de una dosis, el paciente no debe compensarla, solo debe tomar la dosis prevista siguiente a la hora programada.

En caso de vómitos, el paciente no debe tomar una dosis adicional de Rydapt, sino la dosis prevista siguiente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos Recurso de Reposición contra la Resolución No. 2017048234 emitida mediante Acta No. 01 de 2017, numeral 3.1.1.10 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Protección de datos de la Información no divulgada según decreto 2085 de 2002.
- Inserto NPI. Fecha de Entrada en Vigor : 6 de Julio de 2016
- Declaración Sucinta v1.0. BSS. Fecha de Entrada en Vigor : 6 de Julio de 2016
- Plan de gestión del riesgo

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 01 de 2017, numeral 3.1.1.10., por cuanto la argumentación allegada no desvirtúa lo conceptuado. Por tanto, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora 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 midostaurina es una benzamidación de la molécula natural estaurosporina.

**3.1.1.8. NINLARO® 2.3mg**  
**NINLARO® 3mg**  
**NINLARO® 4mg**

Expediente : 20123410  
Radicado : 2017020844 / 2017175858  
Fecha : 01/12/2017  
Interesado : Takeda S.A.S.  
Fabricante : Haupt Pharma Amareg GmbH

Composición:

Cada capsula contiene 2.3 mg de ixazomib (equivalente a 3.3 mg de citrato de ixazomib)

Cada capsula contiene 3 mg de ixazomib (equivalente a 4.3 mg de citrato de ixazomib)

Cada capsula contiene 4 mg de ixazomib (equivalente a 5.7 mg de citrato de ixazomib)

Forma farmacéutica: Cápsula Dura

Indicaciones: Ninlaro en combinación con lenalidomida y dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma multiple que han recibido:

- Por lo menos una terapia previa y con características de alto riesgo, o
- Por lo menos dos terapias previas

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

Precauciones y Advertencias: Trombocitopenia

Se ha informado trombocitopenia con ixazomib con mínimos de plaquetas que ocurren usualmente entre los días 14 y 21 de cada ciclo de 28 días y recuperación a la línea base para el inicio del siguiente ciclo. El 3% de los pacientes en el régimen de ixazomib y el 1% de los pacientes en el régimen placebo presentaron un recuento de plaquetas  $\leq 10000/\text{mm}^3$  durante el tratamiento. Menos del 1% de los pacientes en ambos regímenes presentó un recuento de plaquetas  $\leq 5000/\text{mm}^3$  durante el tratamiento. La trombocitopenia llevó a la discontinuación de una o más de los tres medicamentos en  $< 1\%$  de los pacientes en el régimen de ixazomib y el 2% de los pacientes en el régimen placebo. La trombocitopenia no conllevó un aumento en eventos hemorrágicos ni transfusiones de plaquetas. ,

Monitorear los recuentos de plaquetas al menos mensualmente durante el tratamiento con ixazomib.6 Considerar un monitoreo más frecuente durante los tres primeros ciclos según la información de producto de la lenalidomida. Controlar la trombocitopenia con modificaciones de dosis 13 y transfusiones de plaquetas, según las directrices médicas estándares.

#### Toxicidades Gastrointestinales

Se han informado diarrea, náuseas y vómitos con ixazomib, con necesidad ocasional de uso de medicamentos antieméticos y antidiarreicos y cuidados de apoyo. La diarrea llevó a la discontinuación de una o más de los tres medicamentos en el 1% de los pacientes en el régimen de ixazomib y < 1% de los pacientes en el régimen placebo.22 Ajustar la administración en caso de síntomas severos (Grados 3-4) (consultar la sección 4.2).13

#### Embarazo

Ixazomib puede causar daño fetal cuando se le administra a una embarazada, con base en el mecanismo de acción y los hallazgos en animales. A las mujeres en edad fértil se les debe orientar que eviten quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento con ixazomib. Si ixazomib se usa durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras lo está tomando, se le debe informar a la paciente sobre los peligros potenciales para el feto. Orientarles a las mujeres en edad fértil que debe usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con ixazomib y durante los 90 días posteriores a la dosis final. Las mujeres que usen anticonceptivos hormonales deben usar adicionalmente un método anticonceptivo de barrera.

Reacciones adversas: Estudios Clínicos:

Infecciones e infestaciones: Infección del tracto respiratorio superior, Herpes zóster.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Trombocitopenia

Trastornos del sistema nervioso: Neuropatías periféricas

Trastornos gastrointestinales: Diarrea, Estreñimiento, Náuseas, Vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Erupción cutánea.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Dolor de espaldas.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Edema periférico

Las reacciones adversas de Grado 3 muy frecuentes incluyeron trombocitopenia. Las reacciones adversas de Grado 3 frecuentes incluyeron neuropatías periféricas, diarrea, vómitos, náusea, erupción cutánea, dolor de espaldas y edema periférico. Las reacciones adversas de Grado 3 poco frecuentes incluyeron infección del tracto respiratorio superior, herpes zóster, estreñimiento y dolor de espaldas. La trombocitopenia de Grado 4 fue frecuente.

Interacciones: Efecto de Otros Fármacos sobre el Ixazomib

#### Inductores Fuertes de la CYP3A

La coadministración de ixazomib con rifampicina disminuyó la  $C_{máx}$  en un 54% y el ABC en un 74%.

#### Inhibidores Fuertes de la CYP3A

La coadministración de ixazomib con claritromicina no provocó un cambio clínicamente importante en la exposición sistémica de ixazomib. La  $C_{máx}$  de ixazomib disminuyó en un 4% y el ABC aumentó en un 11%.

#### Inhibidores Fuertes de la CYP1A2

La coadministración de ixazomib con inhibidores fuertes de la CYP1A2 no provocó un cambio clínicamente importante en la exposición sistémica de ixazomib, con base en un análisis de FC poblacional

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: Ixazomib en combinación con lenalidomida y dexametasona.

La dosis inicial recomendada de ixazomib es una cápsula de 4 mg administrada por vía oral una vez a la semana en los Días 1, 8 y 15 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

La dosis inicial recomendada de lenalidomida son 25 mg administrados a diario en los Días 1 a 21 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

La dosis inicial recomendada de dexametasona son 40 mg administrados en los Días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

Para información adicional sobre la lenalidomida y la dexametasona, consulte su información de producto.

Antes de iniciar un nuevo ciclo de tratamiento:

- El recuento absoluto de neutrófilos debe ser  $\geq 1000/mm^3$
- El recuento de plaquetas debe ser  $\geq 75000/mm^3$

- Las toxicidades no hematológicas, a criterio del médico, por lo general debe haberse recuperado a la condición basal del paciente o  $\leq$  Grado 1  
El tratamiento debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

#### Dosis atrasadas o perdidas

Si se atrasa o pierde una dosis de ixazomib, la misma debe tomarse únicamente si el tiempo hasta la próxima dosis programada es  $\geq$  72 horas. Una dosis perdida no debe tomarse a menos de 72 horas de la próxima dosis programada. No debe tomarse una dosis dupla para compensar la dosis perdida.

Si un paciente vomita tras tomar una dosis, no debe repetirla. El paciente debe reanudar la dosificación en el momento de la próxima dosis programada.

#### Poblaciones de Pacientes Especiales

##### Pacientes de Edad Avanzada

No es necesario ningún ajuste de dosis de ixazomib para pacientes de edad superior a 65 años con base en los resultados del análisis de farmacocinética (FC) poblacional.

En los estudios de ixazomib, no hubo diferencias clínicamente significativas en la seguridad y eficacia entre los pacientes con menos de 65 años y los de 65 años o más.

##### Pacientes Pediátricos

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de ixazomib en niños de menos de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

##### Función hepática afectada

No es necesario ningún ajuste de dosis de ixazomib para pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total  $\leq$  límite superior de lo normal (LSN) y aspartato aminotransferasa (AST)  $>$  LSN o bilirrubina total  $>$  1-1,5 LSN y cualquier valor de AST), con base en los resultados de un análisis de FC poblacional. Se recomienda una dosis menor de una cápsula de 3 mg para pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total  $>$  1,5-3 x LSN) o severa (bilirrubina total  $>$  3 x LSN), con base en los resultados de un estudio FC.

##### Función renal afectada

No es necesario ningún ajuste de dosis de ixazomib para pacientes con insuficiencia leve o moderada (depuración de creatinina de  $\geq$  30 mL/min), con base en los resultados de un análisis de FC poblacional. Se recomienda una dosis menor de una cápsula de 3 mg para pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina de  $<$  30 mL/min) o enfermedad renal terminal (ERT) con necesidad de diálisis, con base en los resultados de un estudio FC. Ixazomib no

se dializa y, por lo tanto, puede administrarse sin considerar el momento de la diálisis.

Consultar la información de producto de lenalidomida para recomendaciones de administración en pacientes con insuficiencia renal.

#### Método de Administración

Ixazomib debe tomarse una vez a la semana en el mismo día y aproximadamente en el mismo horario durante las tres primeras semanas de un ciclo de cuatro semanas. Ixazomib debe tomarse al menos una hora antes o al menos dos horas después de la comida. La cápsula debe deglutirse entera con agua. La cápsula no debe aplastarse, masticarse ni abrirse

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 para pacientes, basado en el CCDS v.1.0, 29 de febrero de 2016.
- Información para el prescriptor, basada en el CCDS v.1.0, 29 de febrero de 2016
- Plan de Gestión del Riesgo versión 1.3

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 01 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.13., 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 capsula contiene 2.3 mg de ixazomib (equivalente a 3.3 mg de citrato de ixazomib)**

**Cada capsula contiene 3 mg de ixazomib (equivalente a 4.3 mg de citrato de ixazomib)**

**Cada capsula contiene 4 mg de ixazomib (equivalente a 5.7 mg de citrato de ixazomib)**

#### Forma farmacéutica: Cápsula Dura

**Indicaciones: NINLARO en combinación con lenalidomida y dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido por lo menos dos terapias previas una de las cuales debe incluir bortezomib y con características de alto riesgo.**

**Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes.**

#### **Precauciones y Advertencias: Trombocitopenia**

Se ha informado trombocitopenia con ixazomib con mínimos de plaquetas que ocurren usualmente entre los días 14 y 21 de cada ciclo de 28 días y recuperación a la línea base para el inicio del siguiente ciclo. El 3% de los pacientes en el régimen de ixazomib y el 1% de los pacientes en el régimen placebo presentaron un recuento de plaquetas  $\leq 10000/\text{mm}^3$  durante el tratamiento. Menos del 1% de los pacientes en ambos regímenes presentó un recuento de plaquetas  $\leq 5000/\text{mm}^3$  durante el tratamiento. La trombocitopenia llevó a la discontinuación de una o más de los tres medicamentos en  $< 1\%$  de los pacientes en el régimen de ixazomib y el 2% de los pacientes en el régimen placebo. La trombocitopenia no conllevó un aumento en eventos hemorrágicos ni transfusiones de plaquetas. ,

Monitorear los recuentos de plaquetas al menos mensualmente durante el tratamiento con ixazomib.6 Considerar un monitoreo más frecuente durante los tres primeros ciclos según la información de producto de la lenalidomida. Controlar la trombocitopenia con modificaciones de dosis 13 y transfusiones de plaquetas, según las directrices médicas estándares.

#### **Toxicidades Gastrointestinales**

Se han informado diarrea, náuseas y vómitos con ixazomib, con necesidad ocasional de uso de medicamentos antieméticos y antidiarreicos y cuidados de apoyo. La diarrea llevó a la discontinuación de una o más de los tres medicamentos en el 1% de los pacientes en el régimen de ixazomib y  $< 1\%$  de los pacientes en el régimen placebo.22 Ajustar la administración en caso de síntomas severos (Grados 3-4) (consultar la sección 4.2).13

#### **Embarazo**

Ixazomib puede causar daño fetal cuando se le administra a una embarazada, con base en el mecanismo de acción y los hallazgos en animales. A las mujeres en edad fértil se les debe orientar que eviten quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento con ixazomib. Si ixazomib se usa durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras lo está tomando, se le debe informar a la paciente sobre los peligros potenciales para el feto. Orientarles a las mujeres en edad fértil que debe usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con

ixazomib y durante los 90 días posteriores a la dosis final. Las mujeres que usen anticonceptivos hormonales deben usar adicionalmente un método anticonceptivo de barrera.

### Hepatotoxicidad

### Encefalopatía posterior reversible

#### Reacciones adversas: Estudios Clínicos:

**Infecciones e infestaciones:** Infección del tracto respiratorio superior, Herpes zóster.

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** Trombocitopenia

**Trastornos del sistema nervioso:** Neuropatías periféricas

**Trastornos gastrointestinales:** Diarrea, Estreñimiento, Náuseas, Vómitos.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Erupción cutánea.

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Dolor de espaldas.

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Edema periférico

Las reacciones adversas de Grado 3 muy frecuentes incluyeron trombocitopenia. Las reacciones adversas de Grado 3 frecuentes incluyeron neuropatías periféricas, diarrea, vómitos, náusea, erupción cutánea, dolor de espaldas y edema periférico. Las reacciones adversas de Grado 3 poco frecuentes incluyeron infección del tracto respiratorio superior, herpes zóster, estreñimiento y dolor de espaldas. La trombocitopenia de Grado 4 fue frecuente.

**Interacciones: Efecto de Otros Fármacos sobre el Ixazomib**

#### **Inductores Fuertes de la CYP3A**

La coadministración de ixazomib con rifampicina disminuyó la  $C_{máx}$  en un 54% y el ABC en un 74%.

#### **Inhibidores Fuertes de la CYP3A**



La coadministración de ixazomib con claritromicina no provocó un cambio clínicamente importante en la exposición sistémica de ixazomib. La  $C_{máx}$  de ixazomib disminuyó en un 4% y el ABC aumentó en un 11%.

#### **Inhibidores Fuertes de la CYP1A2**

La coadministración de ixazomib con inhibidores fuertes de la CYP1A2 no provocó un cambio clínicamente importante en la exposición sistémica de ixazomib, con base en un análisis de FC poblacional

#### **Vía de administración: Oral**

**Dosificación y Grupo etario:** Ixazomib en combinación con lenalidomida y dexametasona.

La dosis inicial recomendada de ixazomib es una cápsula de 4 mg administrada por vía oral una vez a la semana en los Días 1, 8 y 15 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

La dosis inicial recomendada de lenalidomida son 25 mg administrados a diario en los Días 1 a 21 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

La dosis inicial recomendada de dexametasona son 40 mg administrados en los Días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

Para información adicional sobre la lenalidomida y la dexametasona, consulte su información de producto.

#### **Antes de iniciar un nuevo ciclo de tratamiento:**

- El recuento absoluto de neutrófilos debe ser  $\geq 1000/mm^3$
- El recuento de plaquetas debe ser  $\geq 75000/mm^3$
- Las toxicidades no hematológicas, a criterio del médico, por lo general debe haberse recuperado a la condición basal del paciente o  $\leq$  Grado 1

El tratamiento debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

#### **Dosis atrasadas o perdidas**

Si se atrasa o pierde una dosis de ixazomib, la misma debe tomarse únicamente si el tiempo hasta la próxima dosis programada es  $\geq 72$  horas. Una dosis perdida no debe tomarse a menos de 72 horas de la próxima dosis programada. No debe tomarse una dosis dupla para compensar la dosis perdida.

Si un paciente vomita tras tomar una dosis, no debe repetirla. El paciente debe reanudar la dosificación en el momento de la próxima dosis programada.

## **Poblaciones de Pacientes Especiales**

### **Pacientes de Edad Avanzada**

No es necesario ningún ajuste de dosis de ixazomib para pacientes de edad superior a 65 años con base en los resultados del análisis de farmacocinética (FC) poblacional.

En los estudios de ixazomib, no hubo diferencias clínicamente significativas en la seguridad y eficacia entre los pacientes con menos de 65 años y los de 65 años o más.

### **Pacientes Pediátricos**

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de ixazomib en niños de menos de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

### **Función hepática afectada**

No es necesario ningún ajuste de dosis de ixazomib para pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total  $\leq$  límite superior de lo normal (LSN) y aspartato aminotransferasa (AST)  $>$  LSN o bilirrubina total  $>$  1-1,5 LSN y cualquier valor de AST), con base en los resultados de un análisis de FC poblacional. Se recomienda una dosis menor de una cápsula de 3 mg para pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total  $>$  1,5-3 x LSN) o severa (bilirrubina total  $>$  3 x LSN), con base en los resultados de un estudio FC.

### **Función renal afectada**

No es necesario ningún ajuste de dosis de ixazomib para pacientes con insuficiencia leve o moderada (depuración de creatinina de  $\geq$  30 mL/min), con base en los resultados de un análisis de FC poblacional. Se recomienda una dosis menor de una cápsula de 3 mg para pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina de  $<$  30 mL/min) o enfermedad renal terminal (ERT) con necesidad de diálisis, con base en los resultados de un estudio FC. Ixazomib no se dializa y, por lo tanto, puede administrarse sin considerar el momento de la diálisis.

Consultar la información de producto de lenalidomida para recomendaciones de administración en pacientes con insuficiencia renal.

## **Método de Administración**

Ixazomib debe tomarse una vez a la semana en el mismo día y aproximadamente en el mismo horario durante las tres primeras semanas de un ciclo de cuatro semanas. Ixazomib debe tomarse al menos una hora antes o al menos dos horas después de la comida. La cápsula debe deglutirse entera con agua. La cápsula no debe aplastarse, masticarse ni abrirse

## Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

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

En cuanto al plan de gestión de riesgos, el interesado presentó respuesta satisfactoria, por tanto se recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos allegado mediante radicado 2017175858.

Adicionalmente, la Sala recomienda negar el inserto y la información para prescribir puesto que no se ajusta en las indicaciones, precauciones y advertencias aprobadas en el presente concepto.

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

### 3.1.2. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

#### 3.1.2.1 NEUROBION® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19993599  
Radicado : 2017172235  
Fecha : 27/11/2017  
Interesado : Merck S.A

Composición: Cada tableta contiene 100mg de Tiamina + 150mg de Piridoxina

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Neuropatías secundarias a deficiencias de vitaminas B1 Y B6.

Contraindicaciones: Ninguna conocida.

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

Nuevas indicaciones:

Prevención y tratamiento de la deficiencia de Vitaminas B1 y B6

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

**Indicaciones:** Deficiencia de vitaminas B1 Y B6.

**Condición de venta:** Sin fórmula médica.

**3.1.2.2 SEROXAT CR 12.5 mg  
SEROXAT CR 25 mg**

Expediente : 19938740 / 19938739  
Radicado : 2017172269 / 2017172272  
Fecha : 27/11/2017  
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene 12.5mg de Paroxetina

Cada tableta de liberación prolongada contiene 25mg de Paroxetina

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento del trastorno depresivo mayor, trastorno de pánico con o sin agorafobia. Indicado en el tratamiento del síndrome disfórico premenstrual, trastorno de ansiedad social / fobia social.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la paroxetina, embarazo, lactancia, menores de 18 años de edad, enfermedad hepática y renal. Uso concomitante con inhibidores de la MAO (monoamino oxidasa) o por lo menos 14 días después de su retiro, pacientes que reciben concomitantemente litio. Pacientes que requieren ánimo vigilante. No ingerir bebidas alcohólicas.

**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, precauciones y advertencias
- Inserto versión GDS 44/IPI 23
- Información para prescribir versión GDS 44/IPI 23

Nueva dosificación:

Adultos

La formulación Seroxat CR en tabletas debe administrarse como una sola dosis diaria, de ordinario en la mañana, con o sin alimentos. Se debe informar a los pacientes que las tabletas de Seroxat CR no deben masticarse ni destruirse, sino deglutirse enteras.

Trastorno Depresivo Mayor:

La dosis inicial recomendada consiste en 25 mg/día. Es posible que algunos pacientes que no responden a la dosis de 25 mg se vean beneficiados al realizarse aumentos en la dosificación, con incrementos de 12.5 mg/día, hasta un máximo de 62.5 mg/día, de acuerdo a la respuesta del paciente. Los cambios en la dosificación deben realizarse a intervalos de cuando menos una semana.

Al igual que con todos los fármacos antidepresivos, se debe revisar y ajustar la dosificación, cuando sea necesario, dentro de las 2 o 3 semanas posteriores a la iniciación de la terapia, y en lo sucesivo, si se considera clínicamente adecuado. Los pacientes que padecen depresión deben recibir tratamiento durante un período suficiente, con el fin de asegurar que se encuentren libres de síntomas. Este período puede ser de varios meses.

Trastorno de Pánico:

Los pacientes deben iniciar el tratamiento con 12.5 mg/día, aumentando la dosis semanalmente con incrementos de 12.5mg/día, de acuerdo a la respuesta del paciente. Es posible que algunos pacientes se vean beneficiados al realizarse aumentos en su dosificación hasta un máximo de 75 mg/día.

Se recomienda administrar una dosis inicial baja, con el fin de minimizar el agravamiento potencial de la sintomatología del pánico, la cual generalmente se reconoce que se presenta de manera temprana en el tratamiento de este trastorno.

Los pacientes que padecen trastorno de pánico deben recibir tratamiento durante un período suficiente, con el fin de asegurar que se encuentren libres de síntomas. Este período puede ser de varios meses, o aún mayor.

#### Trastorno Disfórico Premenstrual:

La dosis inicial recomendada consiste en 12.5 mg/día. Es posible que algunas pacientes que no responden a la dosis de 12.5 mg se vean beneficiadas al realizarse aumentos en su dosificación a 25 mg/día. Los cambios en la dosificación deben realizarse a intervalos de cuando menos una semana.

Se debe evaluar periódicamente a las pacientes con TDPM para poder determinar la posible necesidad de tratamiento continuo.

#### Trastorno de Ansiedad Social/Fobia Social:

La dosis inicial recomendada consiste en 12.5 mg diarios. Es posible que algunos pacientes que no responden a la dosis de 12.5 mg se vean beneficiados al realizarse aumentos en la dosificación, con incrementos de 12.5 mg/día según se requieran, hasta un máximo de 37.5 mg/día, de acuerdo a la respuesta del paciente. Los cambios en la dosificación deben realizarse a intervalos de cuando menos una semana.

#### Información General:

##### Otras poblaciones

##### Pacientes de edad avanzada:

En los sujetos de edad avanzada se presentan aumentos en las concentraciones plasmáticas de paroxetina, pero el intervalo de concentraciones coincide parcialmente con el observado en sujetos más jóvenes.

Se debe iniciar la dosificación a 12.5 mg/día, pudiendo aumentarla hasta alcanzar 50 mg/día.

##### Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad):

El uso de la formulación SEROXAT CR no se indica en niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

##### Insuficiencia renal/hepática:

En los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 mL/min), o en aquellos que padecen insuficiencia hepática, se producen aumentos en las concentraciones plasmáticas de paroxetina. Se debe restringir la dosificación al límite inferior del intervalo.

#### Suspensión De La Terapia Con Seroxat

Al igual que con otros medicamentos psicoactivos, por lo general debe evitarse la suspensión abrupta del tratamiento (véanse Advertencias y Precauciones, Efectos Adversos). El régimen en fase de reducción progresiva, que se empleó en pruebas clínicas recientes, implicó una reducción en la dosis diaria, de 10 mg/día (equivalente a 12.5 mg/día en tabletas CR) a intervalos semanales.

Cuando se alcanzó una dosis diaria de 20 mg/día (equivalente a 25 mg/día en tabletas CR), los pacientes continuaron con esta dosis durante una semana, antes de suspenderse el tratamiento. Si se producen síntomas intolerables después de reducir la dosificación, o al suspender el tratamiento, entonces puede considerarse el restablecimiento de la dosis previamente prescrita. Subsiguientemente, es posible que el médico siga disminuyendo la dosificación, pero a una velocidad más gradual.

Nuevas indicaciones:

Adultos

Trastorno Depresivo Mayor:

La formulación Seroxat CR en tabletas se indica en el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM).

Trastorno de Pánico:

Se ha observado que la formulación Seroxat CR en tabletas es eficaz en el tratamiento del trastorno de pánico, con o sin agorafobia.

Trastorno Disfórico Premenstrual:

La formulación Seroxat CR en tabletas se indica en el tratamiento del trastorno disfórico premenstrual (TDPM).

Trastorno de Ansiedad Social/Fobia Social:

Se ha observado que la formulación Seroxat CR en tabletas es eficaz en el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Social/Fobia Social.

No se ha evaluado la eficacia de la formulación Seroxat CR en tabletas en el tratamiento a largo plazo del Trastorno de Ansiedad Social/Fobia Social. Por tanto, si la formulación Seroxat CR en tabletas va a emplearse en el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Social/Fobia Social durante períodos extensos, el médico debe reevaluar periódicamente la utilidad a largo plazo de la formulación Seroxat CR en cada uno de los pacientes.

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)

Todas las indicaciones:

El uso de la formulación Seroxat CR no se indica en niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

La eficacia de la formulación Seroxat CR en tabletas no ha sido estudiada en niños o adolescentes menores de 18 años de edad; sin embargo, los estudios clínicos controlados, realizados con la formulación Seroxat IR (liberación inmediata) en tabletas, en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor, no han podido demostrar eficacia, por lo que no respaldan el uso de Seroxat en el tratamiento de la depresión en esta población.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a la paroxetina y a los excipientes.

La formulación Seroxat CR en tabletas no debe emplearse en combinación con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) (incluida la linezolida, un antibiótico que es un inhibidor reversible no selectivo de la MAO y cloruro de metiltioninio (azul de metileno), ni dentro de las dos semanas posteriores a la terminación del tratamiento con éstos. De igual manera, no se debe introducir una terapia con inhibidores de la MAO dentro de un plazo de dos semanas posteriores a la suspensión de la terapia con la formulación Seroxat CR en tabletas.

La formulación Seroxat CR en tabletas no debe emplearse en combinación con tioridazina, ya que al igual que con otros fármacos inhibidores de la enzima hepática CYP450 2D6, la paroxetina es capaz de elevar las concentraciones plasmáticas de tioridazina (véase Interacciones). La administración de tioridazina como monofármaco puede conducir a una prolongación del intervalo QTc, con arritmia ventricular grave asociada, como torsades de pointes (taquicardia ventricular polimorfa en entorchado) y muerte súbita.

La formulación Seroxat CR en tabletas no debe emplearse en combinación con pimozida.

Advertencias y precauciones

Niños y Adolescentes (menores de 18 años de edad)

El tratamiento con agentes antidepresivos se asocia con un aumento en el riesgo de surgimiento de pensamientos y comportamiento suicidas, en niños y adolescentes que padecen Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y otros trastornos psiquiátricos. En pruebas clínicas realizadas con SEROXAT en niños y adolescentes, los efectos adversos que se relacionaron con tendencias suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, conducta opositora e ira) se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con SEROXAT que en los tratados con placebo (véase Efectos Adversos). Se carece de datos de seguridad a largo plazo en niños y



adolescentes, concernientes al crecimiento, maduración y desarrollos cognoscitivo y conductista.

#### Agravamiento clínico y riesgo de suicidio en adultos

Los adultos jóvenes, especialmente aquellos que padecen TDM, podrían estar en mayor riesgo de experimentar comportamiento suicida durante el tratamiento con SEROXAT CR. En un análisis de estudios controlados con placebo, realizados en adultos con trastornos psiquiátricos, se demostró una mayor frecuencia de incidencia de comportamiento suicida en adultos jóvenes (prospectivamente definidos en el intervalo de edad de 18 a- 24 años) tratados con paroxetina, en comparación con aquellos que recibieron tratamiento con placebo (17/776 [2.19%] frente a 5/542 [0.92%]), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. No se observó dicho aumento en los grupos de pacientes de mayor edad (de 25 a- 64 años de edad y  $\geq 65$  años de edad). En los adultos con TDM (de todas las edades), se observó un aumento estadísticamente significativo en la frecuencia de incidencia de comportamiento suicida en los pacientes tratados con paroxetina, en comparación con aquellos que recibieron tratamiento con placebo (11/3455 [0.32%] frente a 1/1978 [0.05%]; todos los eventos fueron intentos de suicidio). Sin embargo, en el grupo de pacientes tratados con paroxetina, la mayoría de estos intentos (8 de 11) tuvo lugar en adultos más jóvenes, de 18 a- 30 años de edad. Estos datos sobre TDM sugieren acerca de la posibilidad de que esa mayor frecuencia de incidencia, observada en la población de adultos jóvenes con trastornos psiquiátricos, se extienda más allá de la edad de 24 años.

Es posible que los pacientes deprimidos experimenten un agravamiento de sus síntomas depresivos y/o ideación y comportamiento suicida (tendencias suicidas), o ambas cosas, independientemente si se encuentran o no bajo tratamiento con medicamentos antidepresivos. El riesgo persiste hasta que se presenta una remisión significativa. La experiencia clínica general existente con todas las terapias antidepresivas indica un posible aumento del riesgo de suicidio en los pacientes que se encuentran en las primeras etapas de recuperación. Es posible que otros trastornos psiquiátricos, para los cuales se prescriba SEROXAT, estén asociados con un aumento en el riesgo de comportamiento suicida y, además, estos trastornos también podrían ser morbilidades asociadas con algún TDM. Además, los pacientes con antecedentes de comportamiento o pensamientos suicidas, adultos jóvenes y aquellos pacientes que exhiben algún grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, se encuentran en un mayor riesgo de experimentar pensamientos o intentos de suicidio. Se debe vigilar a todos los pacientes con el fin de determinar agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y tendencias suicidas durante todo el tratamiento, especialmente al iniciar un ciclo de tratamiento o al momento de realizar cambios en la dosificación, ya sean aumentos o decrementos.

Se debe advertir a los pacientes (y a los que los cuidan) que es necesario establecer una vigilancia para determinar cualquier agravamiento de su enfermedad (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/comportamiento suicida o pensamientos de autoagresión, así como buscar asesoría médica en forma inmediata, en caso de que se presenten estos síntomas. Se debe reconocer el hecho de que la iniciación de algunos síntomas, como agitación, acatisia o manía, puede estar relacionada con el estado de la enfermedad subyacente o con la terapia medicamentosa.

Se debe considerar la posibilidad de modificar el régimen terapéutico, incluyendo la posible suspensión de la administración del medicamento, en aquellos pacientes que experimenten un agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/comportamiento suicida, especialmente si estos síntomas son severos, de iniciación abrupta, o no eran parte de los síntomas que presentaba el paciente.

#### Acatisia

En raras ocasiones, se ha asociado el uso de Seroxat, u otros ISRS, con el desarrollo de acatisia, la cual se caracteriza por una situación interna de inquietud y agitación psicomotora, como incapacidad de sentarse o estarse quieto, que de ordinario se asocia con molestias subjetivas. Es muy probable que este padecimiento se presente dentro de las primeras semanas de tratamiento.

#### Síndrome Serotoninérgico/Síndrome Neuroléptico Maligno

En raras ocasiones existe la posibilidad de que se presente un desarrollo de eventos similares al síndrome serotoninérgico, o al síndrome neuroléptico maligno, asociados con el tratamiento con SEROXAT, en particular cuando se administra en combinación con otros fármacos serotoninérgicos o neurolépticos, o ambos. Como estos síndromes pueden dar lugar a trastornos potencialmente mortales, en caso de que se presenten estos eventos (caracterizados por agrupamientos de síntomas, como hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios en el estado mental que incluyen confusión, irritabilidad, agitación extrema que progresa a delirio y coma), debe suspenderse el tratamiento con SEROXAT e iniciarse un tratamiento sintomático de soporte. La formulación SEROXAT no debe emplearse en combinación con precursores de la serotonina (como L-triptofano, oxitriptano), debido al riesgo de ocurrencia del síndrome serotoninérgico.

#### Trastorno Maníaco y Bipolar

Existe la posibilidad de que un episodio depresivo grave sea la presentación inicial de un trastorno bipolar. Es de consenso general (aunque no se encuentre establecido en las pruebas controladas) que al tratar un episodio de este tipo con un agente antidepresivo solo, es posible que aumente la probabilidad de

precipitación de algún episodio mixto/maníaco en pacientes en riesgo de padecer trastorno bipolar. Antes de iniciar el tratamiento con algún antidepresivo, deben realizarse pruebas adecuadas de detección en los pacientes, con el fin de determinar si se encuentran en riesgo de presentar trastorno bipolar; estas pruebas de detección deben incluir un historial psiquiátrico detallado, incluyendo un historial familiar de suicidios, trastorno bipolar y depresión. Cabe señalar que no se ha aprobado el uso de paroxetina en el tratamiento de la depresión bipolar. Al igual que con todos los agentes antidepresivos, la paroxetina debe emplearse con precaución en los pacientes con antecedentes de manías.

#### Tamoxifeno

Algunos estudios han demostrado que el perfil de eficacia del tamoxifeno, cuantificado a través del riesgo de recidiva de/mortalidad por cáncer de mama, podría verse reducido cuando se prescribe concomitantemente con Seroxat, como resultado de la inhibición irreversible que produce la paroxetina en la isoenzima CYP2D6 (véase Interacciones). Este riesgo podría aumentar de manera proporcional con la duración de la coadministración. Cuando se utilice tamoxifeno en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama, los médicos que lo prescriban deberán contemplar el uso de un antidepresivo alternativo con poco o nulo efecto inhibitorio de la isoenzima CYP2D6.

#### Fractura de huesos

Estudios epidemiológicos realizados para evaluar el riesgo de experimentar fracturas de huesos después de la exposición de los pacientes a algunos antidepresivos, incluyendo SSRI, han reportado que existe una asociación con fracturas. El riesgo ocurre durante el tratamiento y alcanza su máximo en las etapas tempranas de la terapia. En el cuidado de los pacientes tratados con Seroxat, se debe contemplar la posibilidad de que experimenten fracturas.

#### Inhibidores de la Monoaminoxidasa

El tratamiento con Seroxat CR debe iniciarse cautelosamente, cuando menos dos semanas después de terminar el tratamiento con inhibidores de la MAO; la dosis de Seroxat CR debe aumentarse gradualmente hasta lograr una respuesta óptima.

#### Insuficiencia renal/hepática

Se recomienda tener precaución en aquellos pacientes con insuficiencia renal severa o en los que padecen insuficiencia hepática.

#### Epilepsia

Como ocurre con otros agentes antidepresivos, la formulación SEROXAT CR debe emplearse con precaución en los pacientes con epilepsia.

### Convulsiones

La incidencia general de casos de convulsiones es inferior al 0.1% en los pacientes tratados con paroxetina. Se debe suspender la administración del fármaco en cualquier paciente que desarrolle convulsiones.

### Terapia electroconvulsiva (TEC)

Existe poca experiencia clínica concerniente a la administración concurrente de paroxetina y TEC.

### Glaucoma

Como ocurre con otros ISRS, la paroxetina puede ocasionar midriasis y debe emplearse con precaución en los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.

### Hiponatremia

En raras ocasiones se han comunicado casos de hiponatremia, predominantemente en las personas de edad avanzada. Por lo general, la hiponatremia revierte al suspenderse la administración de paroxetina.

### Hemorragia

Se han comunicado casos de hemorragias en la piel y en las membranas mucosas (incluyendo hemorragia gastrointestinal y ginecológica) después del tratamiento con paroxetina. Por tanto, la paroxetina debe emplearse con precaución en los pacientes bajo tratamiento concomitante con fármacos que representan algún aumento en el riesgo de sufrir hemorragias, así como en pacientes con tendencia conocida a presentar hemorragias, o que padecen trastornos predisponentes.

### Trastornos cardiacos

Se deben tomar las precauciones usuales en los pacientes que padecen trastornos cardiacos.

### Síntomas que se observan al suspender el tratamiento con Seroxat en adultos:

En pruebas clínicas realizadas en adultos, los efectos adversos observados al suspender el tratamiento se presentaron en un 30% de los pacientes tratados con Seroxat, en comparación con un 20% de los tratados con placebo. La ocurrencia de los síntomas posteriores a la suspensión no es la misma que cuando el fármaco se vuelve adictivo o produce dependencia, como en el caso de las sustancias que producen toxicomanía.

Se han comunicado casos de mareos, trastornos sensitivos (incluyendo parestesia, sensaciones de choque eléctrico y acúfenos), trastornos del sueño (incluyendo sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas, temblores, confusión, sudoración, cefalea, diarrea. Generalmente estos síntomas son de grado leve a moderado, aunque en algunos pacientes pueden ser de grado

severo. De ordinario, se producen dentro de los primeros pocos días posteriores a la suspensión del tratamiento, pero se han producido comunicaciones muy raras de estos síntomas en pacientes que han pasado por alto una dosis, de manera inadvertida. Por lo general, estos síntomas se resuelven espontáneamente dentro de un plazo de dos semanas, aunque en algunos individuos pueden ser más prolongados (dos a tres meses o más). Por tanto, es aconsejable reducir gradualmente la dosificación de SEROXAT cuando se suspenda el tratamiento por un período de varias semanas o meses, de acuerdo a las necesidades del paciente.

Síntomas que se observan al suspender el tratamiento con SEROXAT en niños y adolescentes:

En pruebas clínicas realizadas en niños y adolescentes, los efectos adversos observados al suspender el tratamiento se presentaron en el 32% de los pacientes tratados con Seroxat, en comparación con un 24% de los pacientes tratados con placebo. Los eventos comunicados al suspender el tratamiento con Seroxat, que tuvieron una frecuencia de ocurrencia de cuando menos un 2% de pacientes y que ocurrieron a una tasa de cuando menos el doble que la del placebo, fueron: inestabilidad emocional (incluyendo ideación suicida, intento de suicidio, cambios en el estado de ánimo y llanto), nerviosismo, mareos, náuseas y dolor abdominal.

Seroxat cr, sólo en tabletas de 12.5 mg

El recubrimiento de la tableta de liberación controlada de 12.5 mg de paroxetina (Opadry amarillo: YS-1-2007) contiene el agente colorante amarillo crepúsculo (FD&C amarillo núm. 6 laca de aluminio), un colorante azoico que puede ocasionar reacciones alérgicas.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias**
- **Inserto versión GDS 44/IPI 23**
- **Información para prescribir versión GDS 44/IPI 23**

**Nueva dosificación:**

**Adultos**

La formulación Seroxat CR en tabletas debe administrarse como una sola dosis diaria, de ordinario en la mañana, con o sin alimentos. Se debe informar a los pacientes que las tabletas de Seroxat CR no deben masticarse ni destruirse, sino deglutirse enteras.

#### Trastorno Depresivo Mayor:

La dosis inicial recomendada consiste en 25 mg/día. Es posible que algunos pacientes que no responden a la dosis de 25 mg se vean beneficiados al realizarse aumentos en la dosificación, con incrementos de 12.5 mg/día, hasta un máximo de 62.5 mg/día, de acuerdo a la respuesta del paciente. Los cambios en la dosificación deben realizarse a intervalos de cuando menos una semana.

Al igual que con todos los fármacos antidepresivos, se debe revisar y ajustar la dosificación, cuando sea necesario, dentro de las 2 o 3 semanas posteriores a la iniciación de la terapia, y en lo sucesivo, si se considera clínicamente adecuado.

Los pacientes que padecen depresión deben recibir tratamiento durante un período suficiente, con el fin de asegurar que se encuentren libres de síntomas. Este período puede ser de varios meses.

#### Trastorno de Pánico:

Los pacientes deben iniciar el tratamiento con 12.5 mg/día, aumentando la dosis semanalmente con incrementos de 12.5mg/día, de acuerdo a la respuesta del paciente. Es posible que algunos pacientes se vean beneficiados al realizarse aumentos en su dosificación hasta un máximo de 75 mg/día.

Se recomienda administrar una dosis inicial baja, con el fin de minimizar el agravamiento potencial de la sintomatología del pánico, la cual generalmente se reconoce que se presenta de manera temprana en el tratamiento de este trastorno.

Los pacientes que padecen trastorno de pánico deben recibir tratamiento durante un período suficiente, con el fin de asegurar que se encuentren libres de síntomas. Este período puede ser de varios meses, o aún mayor.

#### Trastorno Disfórico Premenstrual:

La dosis inicial recomendada consiste en 12.5 mg/día. Es posible que algunas pacientes que no responden a la dosis de 12.5 mg se vean beneficiadas al realizarse aumentos en su dosificación a 25 mg/día. Los cambios en la dosificación deben realizarse a intervalos de cuando menos una semana.

Se debe evaluar periódicamente a las pacientes con TDPM para poder determinar la posible necesidad de tratamiento continuo.

#### Trastorno de Ansiedad Social/Fobia Social:

La dosis inicial recomendada consiste en 12.5 mg diarios. Es posible que algunos pacientes que no responden a la dosis de 12.5 mg se vean beneficiados al realizarse aumentos en la dosificación, con incrementos de 12.5 mg/día según se requieran, hasta un máximo de 37.5 mg/día, de acuerdo a la respuesta del paciente. Los cambios en la dosificación deben realizarse a intervalos de cuando menos una semana.

#### Información General:

##### Otras poblaciones

##### Pacientes de edad avanzada:

En los sujetos de edad avanzada se presentan aumentos en las concentraciones plasmáticas de paroxetina, pero el intervalo de concentraciones coincide parcialmente con el observado en sujetos más jóvenes.

Se debe iniciar la dosificación a 12.5 mg/día, pudiendo aumentarla hasta alcanzar 50 mg/día.

##### Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad):

El uso de la formulación SEROXAT CR no se indica en niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

##### Insuficiencia renal/hepática:

En los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 mL/min), o en aquellos que padecen insuficiencia hepática, se producen aumentos en las concentraciones plasmáticas de paroxetina. Se debe restringir la dosificación al límite inferior del intervalo.

#### Suspensión De La Terapia Con Seroxat

Al igual que con otros medicamentos psicoactivos, por lo general debe evitarse la suspensión abrupta del tratamiento (véanse Advertencias y Precauciones, Efectos Adversos). El régimen en fase de reducción progresiva, que se empleó en pruebas clínicas recientes, implicó una reducción en la dosis diaria, de 10 mg/día (equivalente a 12.5 mg/día en tabletas CR) a intervalos semanales.

Cuando se alcanzó una dosis diaria de 20 mg/día (equivalente a 25 mg/día en tabletas CR), los pacientes continuaron con esta dosis durante una semana,

antes de suspenderse el tratamiento. Si se producen síntomas intolerables después de reducir la dosificación, o al suspender el tratamiento, entonces puede considerarse el restablecimiento de la dosis previamente prescrita. Subsiguientemente, es posible que el médico siga disminuyendo la dosificación, pero a una velocidad más gradual.

#### Nuevas indicaciones:

##### Adultos

##### Trastorno Depresivo Mayor:

La formulación Seroxat CR en tabletas se indica en el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM).

##### Trastorno de Pánico:

Se ha observado que la formulación Seroxat CR en tabletas es eficaz en el tratamiento del trastorno de pánico, con o sin agorafobia.

##### Trastorno Disfórico Premenstrual:

La formulación Seroxat CR en tabletas se indica en el tratamiento del trastorno disfórico premenstrual (TDPM).

##### Trastorno de Ansiedad Social/Fobia Social:

Se ha observado que la formulación Seroxat CR en tabletas es eficaz en el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Social/Fobia Social.

No se ha evaluado la eficacia de la formulación Seroxat CR en tabletas en el tratamiento a largo plazo del Trastorno de Ansiedad Social/Fobia Social. Por tanto, si la formulación Seroxat CR en tabletas va a emplearse en el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Social/Fobia Social durante períodos extensos, el médico debe reevaluar periódicamente la utilidad a largo plazo de la formulación Seroxat CR en cada uno de los pacientes.

##### Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)

##### Todas las indicaciones:

El uso de la formulación Seroxat CR no se indica en niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

La eficacia de la formulación Seroxat CR en tabletas no ha sido estudiada en niños o adolescentes menores de 18 años de edad; sin embargo, los estudios clínicos controlados, realizados con la formulación Seroxat IR (liberación inmediata) en tabletas, en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor, no han podido demostrar eficacia, por lo que no respaldan el uso de Seroxat en el tratamiento de la depresión en esta población.



## Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

### Contraindicaciones:

**Hipersensibilidad conocida a la paroxetina y a los excipientes.**

La formulación Seroxat CR en tabletas no debe emplearse en combinación con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) (incluida la linezolida, un antibiótico que es un inhibidor reversible no selectivo de la MAO y cloruro de metiltioninio (azul de metileno), ni dentro de las dos semanas posteriores a la terminación del tratamiento con éstos. De igual manera, no se debe introducir una terapia con inhibidores de la MAO dentro de un plazo de dos semanas posteriores a la suspensión de la terapia con la formulación Seroxat CR en tabletas.

La formulación Seroxat CR en tabletas no debe emplearse en combinación con tioridazina, ya que al igual que con otros fármacos inhibidores de la enzima hepática CYP450 2D6, la paroxetina es capaz de elevar las concentraciones plasmáticas de tioridazina. La administración de tioridazina como monofármaco puede conducir a una prolongación del intervalo QTc, con arritmia ventricular grave asociada, como torsades de pointes (taquicardia ventricular polimorfa en entorchado) y muerte súbita.

La formulación Seroxat CR en tabletas no debe emplearse en combinación con pimozida.

### Advertencias y precauciones

#### Niños y Adolescentes (menores de 18 años de edad)

El tratamiento con agentes antidepresivos se asocia con un aumento en el riesgo de surgimiento de pensamientos y comportamiento suicidas, en niños y adolescentes que padecen Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y otros trastornos psiquiátricos. En pruebas clínicas realizadas con Seroxat en niños y adolescentes, los efectos adversos que se relacionaron con tendencias suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, conducta opositora e ira) se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Seroxat que en los tratados con placebo. Se carece de datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes, concernientes al crecimiento, maduración y desarrollos cognoscitivo y conductista.

#### Agravamiento clínico y riesgo de suicidio en adultos

Los adultos jóvenes, especialmente aquellos que padecen TDM, podrían estar en mayor riesgo de experimentar comportamiento suicida durante el

tratamiento con Seroxat CR. En un análisis de estudios controlados con placebo, realizados en adultos con trastornos psiquiátricos, se demostró una mayor frecuencia de incidencia de comportamiento suicida en adultos jóvenes (prospectivamente definidos en el intervalo de edad de 18 a- 24 años) tratados con paroxetina, en comparación con aquellos que recibieron tratamiento con placebo (17/776 [2.19%] frente a 5/542 [0.92%]), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. No se observó dicho aumento en los grupos de pacientes de mayor edad (de 25 a- 64 años de edad y  $\geq 65$  años de edad). En los adultos con TDM (de todas las edades), se observó un aumento estadísticamente significativo en la frecuencia de incidencia de comportamiento suicida en los pacientes tratados con paroxetina, en comparación con aquellos que recibieron tratamiento con placebo (11/3455 [0.32%] frente a 1/1978 [0.05%]; todos los eventos fueron intentos de suicidio). Sin embargo, en el grupo de pacientes tratados con paroxetina, la mayoría de estos intentos (8 de 11) tuvo lugar en adultos más jóvenes, de 18 a- 30 años de edad. Estos datos sobre TDM sugieren acerca de la posibilidad de que esa mayor frecuencia de incidencia, observada en la población de adultos jóvenes con trastornos psiquiátricos, se extienda más allá de la edad de 24 años.

Es posible que los pacientes deprimidos experimenten un agravamiento de sus síntomas depresivos y/o ideación y comportamiento suicida (tendencias suicidas), o ambas cosas, independientemente si se encuentran o no bajo tratamiento con medicamentos antidepresivos. El riesgo persiste hasta que se presenta una remisión significativa. La experiencia clínica general existente con todas las terapias antidepresivas indica un posible aumento del riesgo de suicidio en los pacientes que se encuentran en las primeras etapas de recuperación. Es posible que otros trastornos psiquiátricos, para los cuales se prescriba Seroxat, estén asociados con un aumento en el riesgo de comportamiento suicida y, además, estos trastornos también podrían ser morbilidades asociadas con algún TDM. Además, los pacientes con antecedentes de comportamiento o pensamientos suicidas, adultos jóvenes y aquellos pacientes que exhiben algún grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, se encuentran en un mayor riesgo de experimentar pensamientos o intentos de suicidio. Se debe vigilar a todos los pacientes con el fin de determinar agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y tendencias suicidas durante todo el tratamiento, especialmente al iniciar un ciclo de tratamiento o al momento de realizar cambios en la dosificación, ya sean aumentos o decrementos.

Se debe advertir a los pacientes (y a los que los cuidan) que es necesario establecer una vigilancia para determinar cualquier agravamiento de su enfermedad (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el

**surgimiento de ideación/comportamiento suicida o pensamientos de autoagresión, así como buscar asesoría médica en forma inmediata, en caso de que se presenten estos síntomas. Se debe reconocer el hecho de que la iniciación de algunos síntomas, como agitación, acatisia o manía, puede estar relacionada con el estado de la enfermedad subyacente o con la terapia medicamentosa.**

**Se debe considerar la posibilidad de modificar el régimen terapéutico, incluyendo la posible suspensión de la administración del medicamento, en aquellos pacientes que experimenten un agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/comportamiento suicida, especialmente si estos síntomas son severos, de iniciación abrupta, o no eran parte de los síntomas que presentaba el paciente.**

### **Acatisia**

**En raras ocasiones, se ha asociado el uso de Seroxat, u otros ISRS, con el desarrollo de acatisia, la cual se caracteriza por una situación interna de inquietud y agitación psicomotora, como incapacidad de sentarse o estarse quieto, que de ordinario se asocia con molestias subjetivas. Es muy probable que este padecimiento se presente dentro de las primeras semanas de tratamiento.**

### **Síndrome Serotoninérgico/Síndrome Neuroléptico Maligno**

**En raras ocasiones existe la posibilidad de que se presente un desarrollo de eventos similares al síndrome serotoninérgico, o al síndrome neuroléptico maligno, asociados con el tratamiento con Seroxat, en particular cuando se administra en combinación con otros fármacos serotoninérgicos o neurolépticos, o ambos. Como estos síndromes pueden dar lugar a trastornos potencialmente mortales, en caso de que se presenten estos eventos (caracterizados por agrupamientos de síntomas, como hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios en el estado mental que incluyen confusión, irritabilidad, agitación extrema que progresa a delirio y coma), debe suspenderse el tratamiento con Seroxat e iniciarse un tratamiento sintomático de soporte. La formulación Seroxat no debe emplearse en combinación con precursores de la serotonina (como L-triptofano, oxitriptano), debido al riesgo de ocurrencia del síndrome serotoninérgico.**

### **Trastorno Maníaco y Bipolar**

**Existe la posibilidad de que un episodio depresivo grave sea la presentación inicial de un trastorno bipolar. Es de consenso general (aunque no se**

encuentre establecido en las pruebas controladas) que al tratar un episodio de este tipo con un agente antidepresivo solo, es posible que aumente la probabilidad de precipitación de algún episodio mixto/maníaco en pacientes en riesgo de padecer trastorno bipolar. Antes de iniciar el tratamiento con algún antidepresivo, deben realizarse pruebas adecuadas de detección en los pacientes, con el fin de determinar si se encuentran en riesgo de presentar trastorno bipolar; estas pruebas de detección deben incluir un historial psiquiátrico detallado, incluyendo un historial familiar de suicidios, trastorno bipolar y depresión. Cabe señalar que no se ha aprobado el uso de paroxetina en el tratamiento de la depresión bipolar. Al igual que con todos los agentes antidepresivos, la paroxetina debe emplearse con precaución en los pacientes con antecedentes de manías.

### Tamoxifeno

Algunos estudios han demostrado que el perfil de eficacia del tamoxifeno, cuantificado a través del riesgo de recidiva de/mortalidad por cáncer de mama, podría verse reducido cuando se prescribe concomitantemente con Seroxat, como resultado de la inhibición irreversible que produce la paroxetina en la isoenzima CYP2D6. Este riesgo podría aumentar de manera proporcional con la duración de la coadministración. Cuando se utilice tamoxifeno en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama, los médicos que lo prescriban deberán contemplar el uso de un antidepresivo alterno con poco o nulo efecto inhibitorio de la isoenzima CYP2D6.

### Fractura de huesos

Estudios epidemiológicos realizados para evaluar el riesgo de experimentar fracturas de huesos después de la exposición de los pacientes a algunos antidepresivos, incluyendo SSRI, han reportado que existe una asociación con fracturas. El riesgo ocurre durante el tratamiento y alcanza su máximo en las etapas tempranas de la terapia. En el cuidado de los pacientes tratados con Seroxat, se debe contemplar la posibilidad de que experimenten fracturas.

### Inhibidores de la Monoaminoxidasa

El tratamiento con Seroxat CR debe iniciarse cautelosamente, cuando menos dos semanas después de terminar el tratamiento con inhibidores de la MAO; la dosis de Seroxat CR debe aumentarse gradualmente hasta lograr una respuesta óptima.

### Insuficiencia renal/hepática

Se recomienda tener precaución en aquellos pacientes con insuficiencia renal severa o en los que padecen insuficiencia hepática.

### **Epilepsia**

Como ocurre con otros agentes antidepresivos, la formulación Seroxat CR debe emplearse con precaución en los pacientes con epilepsia.

### **Convulsiones**

La incidencia general de casos de convulsiones es inferior al 0.1% en los pacientes tratados con paroxetina. Se debe suspender la administración del fármaco en cualquier paciente que desarrolle convulsiones.

### **Terapia electroconvulsiva (TEC)**

Existe poca experiencia clínica concerniente a la administración concurrente de paroxetina y TEC.

### **Glaucoma**

Como ocurre con otros ISRS, la paroxetina puede ocasionar midriasis y debe emplearse con precaución en los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.

### **Hiponatremia**

En raras ocasiones se han comunicado casos de hiponatremia, predominantemente en las personas de edad avanzada. Por lo general, la hiponatremia revierte al suspenderse la administración de paroxetina.

### **Hemorragia**

Se han comunicado casos de hemorragias en la piel y en las membranas mucosas (incluyendo hemorragia gastrointestinal y ginecológica) después del tratamiento con paroxetina. Por tanto, la paroxetina debe emplearse con precaución en los pacientes bajo tratamiento concomitante con fármacos que representan algún aumento en el riesgo de sufrir hemorragias, así como en pacientes con tendencia conocida a presentar hemorragias, o que padecen trastornos predisponentes.

### **Trastornos cardiacos**

Se deben tomar las precauciones usuales en los pacientes que padecen trastornos cardiacos.

**Síntomas que se observan al suspender el tratamiento con Seroxat en adultos:**

En pruebas clínicas realizadas en adultos, los efectos adversos observados al suspender el tratamiento se presentaron en un 30% de los pacientes tratados con Seroxat, en comparación con un 20% de los tratados con

placebo. La ocurrencia de los síntomas posteriores a la suspensión no es la misma que cuando el fármaco se vuelve adictivo o produce dependencia, como en el caso de las sustancias que producen toxicomanía.

Se han comunicado casos de mareos, trastornos sensitivos (incluyendo parestesia, sensaciones de choque eléctrico y acúfenos), trastornos del sueño (incluyendo sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas, temblores, confusión, sudoración, cefalea, diarrea. Generalmente estos síntomas son de grado leve a moderado, aunque en algunos pacientes pueden ser de grado severo. De ordinario, se producen dentro de los primeros pocos días posteriores a la suspensión del tratamiento, pero se han producido comunicaciones muy raras de estos síntomas en pacientes que han pasado por alto una dosis, de manera inadvertida. Por lo general, estos síntomas se resuelven espontáneamente dentro de un plazo de dos semanas, aunque en algunos individuos pueden ser más prolongados (dos a tres meses o más). Por tanto, es aconsejable reducir gradualmente la dosificación de Seroxat cuando se suspenda el tratamiento por un período de varias semanas o meses, de acuerdo a las necesidades del paciente.

**Síntomas que se observan al suspender el tratamiento con Seroxat en niños y adolescentes:**

En pruebas clínicas realizadas en niños y adolescentes, los efectos adversos observados al suspender el tratamiento se presentaron en el 32% de los pacientes tratados con Seroxat, en comparación con un 24% de los pacientes tratados con placebo. Los eventos comunicados al suspender el tratamiento con Seroxat, que tuvieron una frecuencia de ocurrencia de cuando menos un 2% de pacientes y que ocurrieron a una tasa de cuando menos el doble que la del placebo, fueron: inestabilidad emocional (incluyendo ideación suicida, intento de suicidio, cambios en el estado de ánimo y llanto), nerviosismo, mareos, náuseas y dolor abdominal.

**Seroxat CR, sólo en tabletas de 12.5 mg**

El recubrimiento de la tableta de liberación controlada de 12.5 mg de paroxetina (Opadry amarillo: YS-1-2007) contiene el agente colorante amarillo crepúsculo (FD&C amarillo núm. 6 laca de aluminio), un colorante azoico que puede ocasionar reacciones alérgicas.

### 3.1.2.3 EXTRANEAL

Expediente : 19963605  
Radicado : 2017173938  
Fecha : 29/11/2017  
Interesado : Laboratorios Baxter S.A

Composición: Cada 100 mL, contienen: Icodextrina 7.500 g, Cloruro de Sodio 0,540 g + Lactato de sodio 0.450 g + Cloruro de Calcio Dihidratado 0,0257 g + Cloruro de Magnesio Hexahidratado 0,0051 g.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Solución alternativa para diálisis peritoneal

Contraindicaciones: Extraneal está contraindicado en pacientes con alergia a los polímeros cuya base

Es almidón (ej.: almidón de maíz) o a la icodextrina, en pacientes con intolerancia A maltosa o isomaltosa, en pacientes con enfermedad de almacenamiento de Glucógeno o en pacientes con acidosis láctica severa preexistente.

Defectos mecánicos incorregibles que previenen una diálisis peritoneal efectiva o Incrementan el riesgo de infección y una perdida documentada de la función Peritoneal o una extensa adhesión que comprometa la función peritoneal.

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
- Inserto versión ccsi1002016jan29
- Información para prescribir versión ccsi1002016jan29

Nuevas indicaciones:

Se recomienda el uso de Extraneal una vez al día como parte de un régimen de diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) o diálisis peritoneal automatizada (DPA) para el tratamiento de insuficiencia renal crónica, en el cambio de estancia prolongada particularmente en pacientes con baja Ultrafiltración (UF) con soluciones de glucosa como son pacientes transportadores altos inherentes, transportadores altos transitorios como aquellos pacientes con un episodio agudo de peritonitis y transportadores altos por uso crónico de glucosa, en especial

cuando estas características de transporte están presentes en pacientes diabéticos.

Extraneal también está indicado para mejorar la ultrafiltración en la permanencia prolongada y la depuración de creatinina y de nitrógeno de la urea en pacientes con características de transporte promedio elevado y alto, tal como se define en la prueba de equilibrio peritoneal (PET) (en comparación con la Dextrosa al 4.25%).

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Inserto versión ccsi1002016jan29**
- **Información para prescribir versión ccsi1002016jan29**

**Nuevas indicaciones:**

Se recomienda el uso de Extraneal una vez al día como parte de un régimen de diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) o diálisis peritoneal automatizada (DPA) para el tratamiento de insuficiencia renal crónica, en el cambio de estancia prolongada particularmente en pacientes con baja Ultrafiltración (UF) con soluciones de glucosa como son pacientes transportadores altos inherentes, transportadores altos transitorios como aquellos pacientes con un episodio agudo de peritonitis y transportadores altos por uso crónico de glucosa, en especial cuando estas características de transporte están presentes en pacientes diabéticos.

Extraneal también está indicado para mejorar la ultrafiltración en la permanencia prolongada y la depuración de creatinina y de nitrógeno de la urea en pacientes con características de transporte promedio elevado y alto, tal como se define en la prueba de equilibrio peritoneal (PET) (en comparación con la Dextrosa al 4.25%).

### 3.1.2.4 **GLUCOPHAGE® 500 mg** **GLUCOPHAGE® 850 mg** **GLUCOPHAGE® 1000 mg tabletas**

Expediente : 59501 / 59502 / 19926882  
Radicado : 2017174057 / 2017174058 / 2017174059  
Fecha : 29/11/2017



Interesado : Merck S.A.

**Composición:**

Cada tableta contiene 500mg de Metformina Clorhidrato

Cada tableta contiene 850mg de Metformina Clorhidrato

Cada tableta contiene 1000mg de Metformina Clorhidrato

**Forma farmacéutica:** Tabletas

**Indicaciones:** Coadyuvante en el manejo de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes adultos y pediátricos que no responde a medidas generales de dieta, ejercicio y sulfonil-urea. 2. Coadyuvante en el manejo de diabetes tipo 1 (insulino dependiente), según criterio del especialista. 3. Coadyuvante del síndrome de ovario poliquístico.

**Contraindicaciones:**

hipersensibilidad a la metformina clorhidrato / embonato o a alguno de los excipientes.

cualquier tipo de acidosis metabólica (tales como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)

precoma diabético.

enfermedad (especialmente enfermedad aguda, o empeoramiento de la enfermedad crónica) que puede causar hipoxia tisular, tales como insuficiencia cardíaca congestiva inestable, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente o shock.

insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor 30ml/min o egfr menor 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>).

trastornos agudos que potencialmente puedan alterar la función renal, tales como deshidratación, infección grave o shock.

insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.

La administración intravascular de materiales de contraste yodados en exámenes de radiodiagnóstico puede conducir a una insuficiencia renal. Esto puede inducir a la acumulación de metformina y puede exponer a la acidosis láctica.

Por lo tanto, la metformina debe discontinuarse 48 horas antes de la prueba en pacientes con aclaramiento de creatinina menor a 45 ml/min o egfr menor a 45 ml/min/1.73m<sup>2</sup> en la administración intravenosa o en pacientes con aclaramiento de creatinina menor a 60 ml/min o egfr menor a 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> e para la administración intra-arterial. La metformina no puede reanudarse hasta 48 horas después, y sólo luego de que la función renal haya sido re-evaluada y no se haya deteriorado.

La metformina debe suspenderse 48 horas antes de una intervención quirúrgica mayor programada y no puede reanudarse hasta 48 horas después, y sólo luego de que la función renal ha sido re-evaluada y se compruebe que no se ha deteriorado.

Advertencias y precauciones:

#### Acidosis láctica

La acidosis láctica es una muy rara pero grave (tiene alta mortalidad en ausencia de tratamiento inmediato) complicación metabólica. Factores de riesgo incluyen a la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado, la ingesta excesiva de alcohol, infección grave, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con hipoxia (tales como insuficiencia cardíaca descompensada, infarto agudo de miocardio) o el uso concomitante con medicamentos pueden causar acidosis láctica (tales como nrtis),

Acidosis láctica puede ocurrir debido a acumulación de metformina. Casos reportados de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina han ocurrido primariamente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal aguda o empeoramiento agudo de la función renal.

Se debe tener especial cuidado a las situaciones donde la función renal se pueda dañar de forma aguda, por ejemplo en caso de deshidratación (diarrea severa o prolongada o vómitos) o cuando se comienza el uso de drogas que puedan dañar agudamente la función renal (tales como antihipertensivos, diuréticos o nsaid).

En las condiciones agudas listadas, metformina debe ser inmediata y temporalmente discontinuada.

Los siguientes síntomas no específicos pueden ser señales de acidosis láctica: por ejemplo calambres musculares, desórdenes digestivos, dolor abdominal y astenia grave.

#### Diagnóstico:

La acidosis está caracterizada por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia seguida de coma. El diagnóstico de laboratorio consiste en un pH sanguíneo disminuido (menor a 7.35), niveles de lactato plasmático mayores a de 5 mmol/l, y un aumento en el hiato aniónico y en la relación lactato/piruvato. En caso de acidosis láctica el paciente debe ser hospitalizado inmediatamente. Los médicos deben alertar a los pacientes en los riesgos y los síntomas de la acidosis láctica. Los pacientes deben ser instruidos a buscar atención médica y dejar de tomar metformina.

Metformina debe ser inmediatamente discontinuada, al menos temporalmente hasta que la situación sea aclarada.

La reintroducción de metformina debe ser discutida tomando en cuenta la relación riesgo/beneficio de manera individual así como también la función renal.

#### Función renal:

Como la metformina se excreta por el riñón, se recomienda que el aclaramiento de creatinina (esto puede ser estimado mediante la creatinina usando la fórmula de cockcroft-gault) o egfr se debe determinar antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces:

- por lo menos anualmente en pacientes con función renal normal,
- al menos cada 3 a 6 meses en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 45 y 59 ml/min o egfr entre 45 y 59 ml/min/1.73m<sup>2</sup> y en sujetos de edad avanzada.
- al menos cada 3 meses en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 44 ml/min o egfr entre 30 y 44 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

En el caso de que el aclaramiento de creatinina esté por debajo de 30 ml/min o egfr esté por debajo de 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, respectivamente, metformina está contraindicada.

La función renal disminuida es frecuente y asintomática en ancianos. se requiere precaución especial en situaciones en las que la función renal pueda estar agudamente alterada, por ejemplo debido a, deshidratación (diarrea grave o prolongada o vómitos), o al inicio de un tratamiento con drogas que pueden dañar agudamente la función renal (tales como antihipertensivo, diuréticos o nsaid). En las condiciones agudas mencionadas, metformina debe ser discontinuada inmediata y temporalmente.

En estos casos, también se recomienda comprobar la función renal antes de iniciar el tratamiento con metformina.

#### Función cardíaca:

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un mayor riesgo de hipoxia e insuficiencia renal. En los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, metformina se puede usar con un control regular de la función cardíaca y renal.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable, la metformina está contraindicada.

#### Pacientes pediátricos:

El diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 debe estar confirmado antes de iniciar el tratamiento con metformina.

No se ha detectado efecto de la metformina sobre el crecimiento y la pubertad durante estudios clínicos controlados de un año de duración, pero no hay datos disponibles a largo plazo sobre estos puntos específicos. Por lo tanto, se recomienda un seguimiento cuidadoso del efecto de la metformina en estos parámetros en los niños tratados con metformina, especialmente en los niños pre-púberes.

Solo se incluyó a 15 sujetos de edades comprendidas entre 10 y 12 años en los estudios clínicos controlados realizados en niños y adolescentes. Aunque la eficacia y seguridad de la metformina en niños menores de 12 no difiere de la eficacia y seguridad en niños mayores, se recomienda especial precaución cuando se prescriba a los niños de edades comprendidas entre 10 y 12 años.

Otras precauciones:

O se recomienda que todos los pacientes que siguen su dieta con una distribución regular de la ingesta de carbohidratos durante el día, y que los pacientes con sobrepeso continúen con su dieta restringida en calorías.

O se recomienda que las pruebas de laboratorio habituales para el control de la diabetes, se realicen regularmente.

O la metformina sola nunca causa hipoglicemia, aunque se recomienda precaución cuando se usa en combinación con insulina, sulfonilureas o meglitinidas.

Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas:

La monoterapia con metformina no causa hipoglicemia y por lo tanto no tiene efecto sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, se recomienda que los pacientes sean alertados sobre el riesgo de hipoglicemia cuando metformina se utiliza en combinación con otros agentes antidiabéticos tales como sulfonilureas, insulina o meglitinidas.

**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 los productos de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión CCDS 7.0 – 16 Mayo 2017
- Información para prescribir versión CCDS 7.0 – 16 Mayo 2017

Nueva dosificación:

Reducción de riesgo o retraso en la aparición de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2) en pacientes adultos con sobrepeso, y con Intolerancia a la Glucosa\* y/o Glucemia en ayuno alterada\*, y/o Hemoglobina Glucosilada incrementada \*, que presenten factores de alto riesgo para desarrollar DM 2 y que no hayan mejorado después de haber implementado cambios en el estilo de vida durante 3 a 6 meses.

Las modificaciones en el estilo de vida deben continuarse, aun cuando la metformina se haya iniciado, a no ser que el paciente no las pueda realizar por causas médicas.

\*Intolerancia a la Glucosa (IGA): valores de Glucemia entre 140 – 199 mg/dl (después de 2 horas de la Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa)

\*Glucemia en Ayuno Alterada (GAA): valores de Glucemia entre 100- 125 mg/dl

\*Hemoglobina Glucosilada (HbA1C) incrementada: valores entre 5.7 – 6.4 %

Factores de Alto Riesgo para desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2:

1.- Adulto con sobrepeso u obesidad (Índice de Masa Corporal – IMC  $\geq 25$  Kg/m<sup>2</sup> ó  $\geq 23$  Kg/m<sup>2</sup> en Asia-Americanos), quienes tienen 1 o más de los siguientes factores de riesgo:

- Historia de Diabetes Gestacional
- Historia Familiar de Diabetes Mellitus en familiares de primer grado
- Alto riesgo por raza/etnias (p.j. Afroamericanos, Latinos, Americanos nativos, Asia-Americanos, Isleños del Pacífico)
- Historia de Enfermedad Cardiovascular
- Hipertensión (HTA  $\geq 140/90$  mmHg o en terapia para HTA)
- Dislipidemia (HDL  $< 35$  mg/dl y/o Triglicéridos  $> 250$  mg/dl)
- Mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico
- Inactividad Física
- Otras condiciones clínicas asociadas con insulino resistencia (obesidad severa, acantosis nigricans)

2.- Pacientes  $\geq 45$  años de edad

La metformina sólo debe considerarse cuando las modificaciones intensivas en el estilo de vida durante 3 a 6 meses no dieron como resultado un control glucémico adecuado.

- La terapia debe iniciarse con una tableta de Glucophage 500 mg una vez al día con la cena.

- Después de 10 a 15 días, se recomienda ajustar la dosis en base a las mediciones de glucosa en sangre (los valores de IGA y/o GAA y/o HbA1C se encuentran dentro del rango normal). Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

La dosis máxima recomendada es:

Glucophage 500mg: 4 tabletas (2000 mg) una vez al día con la cena.

Glucophage 850mg: 2 tabletas (1700mg) una vez al día con la cena.

Glucophage 1000mg: 2 tabletas (2000mg) una vez al día con la cena.

- Se recomienda controlar regularmente (cada 3-6 meses) el estado glucémico (valor de IGA y/o GAA y/o HbA1C), así como los factores de riesgo para evaluar si el tratamiento debe continuarse, modificarse o suspenderse.

- También se requiere reevaluar la terapia si el paciente implementa mejoras en la dieta y/o ejercicios, o si los cambios en la condición médica lo requieren.

Monoterapia o combinación con otro agente antidiabético oral en la indicación de diabetes mellitus tipo 2.

- La dosis inicial habitual es de 500 mg u 850 mg de metformina clorhidrato, 2 o 3 veces al día administrados durante o después de las comidas.
- Después de 10 a 15 días se recomienda ajustar la dosis sobre la base de las mediciones de glucosa en la sangre.
- Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.
- En pacientes que reciben una dosis alta de metformina (2000 a 3000 mg por día), es posible reemplazar dos dosis de 500 mg con una dosis de 1000 mg.
- La dosis máxima recomendada de metformina clorhidrato es de 3000 mg al día, administrada en 3 tomas.
- Si se pretende cambiar de agente antidiabético oral, deje el otro agente e inicie el tratamiento con metformina con la misma dosis que la indicada anteriormente.

Combinación con insulina

Metformina e insulina se pueden usar en terapia de combinación para lograr un mejor control de la glucosa en sangre. La metformina clorhidrato se administra a la dosis inicial habitual de 500 mg u 850 mg, 2 ó 3 veces al día, mientras que la dosis de insulina se ajusta sobre la base de las mediciones de glucosa en sangre.

Pacientes pediátricos

Glucophage® se puede utilizar en niños de 10 años de edad y adolescentes como monoterapia o en combinación con insulina.

- La dosis inicial habitual es de 500 mg u 850 mg de metformina clorhidrato una vez al día, administrada durante las comidas o después de las comidas.
- Después de 10 a 15 días se recomienda ajustar la dosis sobre la base de las mediciones de glucosa en sangre. Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.
- La dosis máxima recomendada de metformina clorhidrato es 2000 mg al día, administrada en 2 o 3 tomas.

#### Pacientes con insuficiencia renal

La metformina se puede utilizar en pacientes con insuficiencia renal moderada, etapa 3 (aclaramiento de creatinina [CrCl] entre 30 y 59 mL/min o velocidad de filtración glomerular estimada (eGFR) entre 30 y 59 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) solo en ausencia de otras condiciones que pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica y con los siguientes ajustes en la dosis: La dosis inicial es 500 mg o 850 mg de metformina clorhidrato diarios. La dosis máxima diaria es de 1000 mg. La función renal debe ser monitoreada de cerca:

- Cada 3 – 6 meses en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 45 y 59 mL/min o eGFR entre 45 y 59 mL/min/1.73m<sup>2</sup>
- Cada 3 meses en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 44 mL/min o eGFR entre 30 y 44 mL/min/1.73m<sup>2</sup>

Si el aclaramiento de creatinina o eGFR cae por debajo de 30 mL/min o 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, respectivamente, se debe interrumpir metformina inmediatamente.

#### Adultos Mayores

Debido a la potencial disminución de la función renal en sujetos de edad avanzada, se recomienda que la dosis de metformina se ajuste en función de la función renal. La evaluación periódica de la función renal es necesario.

No se ha establecido un beneficio en la reducción del riesgo o retraso del inicio de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes de 75 años en adelante, por lo tanto, no se recomienda el inicio de la metformina en estos pacientes.

#### Combinación con medios de contraste yodados

Se pueden administrar medios de contraste yodados por vía intravenosa en pacientes tratados con metformina con aclaramiento de creatinina mayor o igual 45 mL/min eGFR mayor o igual a 45 mL/min/1.73m<sup>2</sup> sin interrupción de metformina antes de la prueba.

Los pacientes que reciben medios de contraste yodados por vía intravenosa con un CrCl menor a 45 mL/min o eGFR menor a 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> o que reciben medios de contraste yodados por vía intra-arterial con CrCl menor a 60 mL/min o

eGFR menor a 60 mL/min/ 1.73 m<sup>2</sup> deben dejar de tomar metformina 48 h antes de la prueba. La función renal debe probarse 48h después de la administración de contraste y metformina solamente se debe reiniciar si no se ha deteriorado aún más.

Nuevas indicaciones:

Glucophage 500 y 850 mg:

- Coadyuvante en el manejo de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes adultos y pediátricos que no responden a medidas generales de dieta, ejercicio y sulfonilurea.
- Coadyuvante en el manejo de diabetes tipo 1 (insulino dependiente), según criterio del especialista.
- Coadyuvante del síndrome de ovario poliquístico.
- Reducción de riesgo o retraso en la aparición de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2) en pacientes adultos con sobrepeso, y con Intolerancia a la Glucosa\* y/o Glucemia en ayuno alterada\*, y/o Hemoglobina Glucosilada incrementada \*, que presenten factores de alto riesgo para desarrollar DM 2 y que no hayan mejorado después de haber implementado cambios en el estilo de vida durante 3 a 6 meses.

Glucophage 1000 mg

- Coadyuvante en el manejo de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes que no han respondido a medidas generales de dieta, ejercicio y sulfonilurea.
- Coadyuvante en el manejo de diabetes tipo 1 (insulino dependiente), según criterio del especialista.
- Coadyuvante del síndrome de ovario poliquístico.
- Coadyuvante en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 en pediatría que no responde a medidas generales de dieta, ejercicio y sulfonilurea.
- Reducción de riesgo o retraso en la aparición de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2) en pacientes adultos con sobrepeso, y con Intolerancia a la Glucosa\* y/o Glucemia en ayuno alterada\*, y/o Hemoglobina Glucosilada incrementada \*, que presenten factores de alto riesgo para desarrollar DM 2 y que no hayan mejorado después de haber implementado cambios en el estilo de vida durante 3 a 6 meses.



Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

#### Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la metformina clorhidrato / embonato o a alguno de los excipientes.
- Cualquier tipo de acidosis metabólica (tales como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
- Precoma diabético.
- Enfermedad (especialmente enfermedad aguda, o empeoramiento de la enfermedad crónica) que puede causar hipoxia tisular, tales como insuficiencia cardíaca congestiva inestable, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente o shock.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor a 30mL/min o eGFR menor a 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>).
- Trastornos agudos que potencialmente puedan alterar la función renal, tales como deshidratación, infección grave o shock.
- Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.

La administración intravascular de materiales de contraste yodados en exámenes de radiodiagnóstico puede conducir a una insuficiencia renal. Esto puede inducir a la acumulación de metformina y puede exponer a la acidosis láctica. Por lo tanto, la metformina debe discontinuarse 48 horas antes de la prueba en pacientes con aclaramiento de creatinina menor a 45 mL/min o eGFR menor a 45 mL/min/1.73m<sup>2</sup> en la administración intravenosa o en pacientes con aclaramiento de creatinina menor a 60 mL/min o eGFR menor a 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> e para la administración intra-arterial. La metformina no puede reanudarse hasta 48 horas después, y sólo luego de que la función renal haya sido reevaluada y no se haya deteriorado.

La metformina debe suspenderse 48 horas antes de una intervención quirúrgica mayor programada y no puede reanudarse hasta 48 horas después, y sólo luego de que la función renal ha sido re-evaluada y se compruebe que no se ha deteriorado.

#### Advertencias y precauciones

##### Acidosis Láctica

La acidosis láctica es una muy rara pero grave (tiene alta mortalidad en ausencia de tratamiento inmediato) complicación metabólica. Factores de riesgo incluyen a la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado, la ingesta excesiva de alcohol, infección grave, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con

hipoxia (tales como insuficiencia cardiaca descompensada , infarto agudo de miocardio) o el uso concomitante con medicamentos pueden causar acidosis láctica (tales como NRTIs).

Acidosis láctica puede ocurrir debido a acumulación de Metformina. Casos reportados de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina han ocurrido primariamente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal aguda o empeoramiento agudo de la función renal.

Se debe tener especial cuidado a las situaciones donde la función renal se pueda dañar de forma aguda (ver también sección 5), por ejemplo en caso de deshidratación (diarrea severa o prolongada o vómitos) o cuando se comienza el uso de drogas que puedan dañar agudamente la función renal (tales como antihipertensivos, diuréticos o NSAIDs).

En las condiciones agudas listadas, metformina debe ser inmediata y temporalmente discontinuada.

Los siguientes síntomas no específicos pueden ser señales de acidosis láctica: por ejemplo calambres musculares, desórdenes digestivos, dolor abdominal y astenia grave.

### Diagnóstico

La acidosis está caracterizada por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia seguida de coma. El diagnóstico de laboratorio consiste en un pH sanguíneo disminuido (menor a 7.35), niveles de lactato plasmático mayores a de 5 mmol/L, y un aumento en el hiato aniónico y en la relación lactato/piruvato. En caso de acidosis láctica el paciente debe ser hospitalizado inmediatamente (vea también la sección 10). Los médicos deben alertar a los pacientes en los riesgos y los síntomas de la acidosis láctica.

Los pacientes deben ser instruidos a buscar atención médica y dejar de tomar metformina. Metformina debe ser inmediatamente discontinuada, al menos temporalmente hasta que la situación sea aclarada. La reintroducción de metformina debe ser discutida tomando en cuenta la relación riesgo/beneficio de manera individual así como también la función renal.

### Función renal

Como la metformina se excreta por el riñón, se recomienda que el aclaramiento de creatinina (esto puede ser estimado mediante la creatinina usando la fórmula de Cockcroft-Gault) o eGFR se debe determinar antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces:

- Por lo menos anualmente en pacientes con función renal normal,

- Al menos cada 3 a 6 meses en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 45 y 59 mL/min o eGFR entre 45 y 59 mL/min/1.73m<sup>2</sup> y en sujetos de edad avanzada.
- Al menos cada 3 meses en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 44 mL/min o eGFR entre 30 y 44 mL/min/1.73m<sup>2</sup>.

En el caso de que el aclaramiento de creatinina esté por debajo de 30 mL/min o eGFR esté por debajo de 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, respectivamente, metformina está contraindicada (vea sección 5). La función renal disminuida es frecuente y asintomática en ancianos. Se requiere precaución especial en situaciones en las que la función renal pueda estar agudamente alterada, por ejemplo debido a, deshidratación (diarrea grave o prolongada o vómitos), o al inicio de un tratamiento con drogas que pueden dañar agudamente la función renal (tales como antihipertensivo, diuréticos o NSAIDs). En las condiciones agudas mencionadas, metformina debe ser discontinuada inmediata y temporalmente. En estos casos, también se recomienda comprobar la función renal antes de iniciar el tratamiento con metformina.

#### Función cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un mayor riesgo de hipoxia e insuficiencia renal. En los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, metformina se puede usar con un control regular de la función cardíaca y renal. En los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable, la metformina está contraindicada.

#### Adulto Mayor:

Debido a los datos limitados de eficacia terapéutica en la reducción del riesgo o retraso del inicio de la diabetes tipo 2 en pacientes de 75 años en adelante, no se recomienda el inicio de la metformina en estos pacientes.

#### Pacientes pediátricos

El diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 debe estar confirmado antes de iniciar el tratamiento con metformina.

No se ha detectado efecto de la metformina sobre el crecimiento y la pubertad durante estudios clínicos controlados de un año de duración, pero no hay datos disponibles a largo plazo sobre estos puntos específicos. Por lo tanto, se recomienda un seguimiento cuidadoso del efecto de la metformina en estos parámetros en los niños tratados con metformina, especialmente en los niños pre-púberes. Solo se incluyó a 15 sujetos de edades comprendidas entre 10 y 12 años en los estudios clínicos controlados realizados en niños y adolescentes. Aunque la eficacia y seguridad de la metformina en niños menores de 12 no difiere de la

eficacia y seguridad en niños mayores, se recomienda especial precaución cuando se prescriba a los niños de edades comprendidas entre 10 y 12 años.

#### Otras precauciones

- Se recomienda que todos los pacientes que siguen su dieta con una distribución regular de la ingesta de carbohidratos durante el día, y que los pacientes con sobrepeso continúen con su dieta restringida en calorías.
- Se recomienda que las pruebas de laboratorio habituales para el control de la diabetes, se realicen regularmente.
- La metformina sola nunca causa hipoglicemia, aunque se recomienda precaución cuando se usa en combinación con insulina, sulfonilureas o meglitinidas.

#### Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas

La monoterapia con metformina no causa hipoglicemia y por lo tanto no tiene efecto sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, se recomienda que los pacientes sean alertados sobre el riesgo de hipoglicemia cuando metformina se utiliza en combinación con otros agentes antidiabéticos tales como sulfonilureas, insulina o meglitinidas

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

#### Nueva dosificación:

**Reducción de riesgo o retraso en la aparición de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2) en pacientes adultos con sobrepeso, y con Intolerancia a la Glucosa\* y/o Glucemia en ayuno alterada\*, y/o Hemoglobina Glucosilada incrementada \*, que presenten factores de alto riesgo para desarrollar DM 2 y que no hayan mejorado después de haber implementado cambios en el estilo de vida durante 3 a 6 meses.**

Las modificaciones en el estilo de vida deben continuarse, aun cuando la metformina se haya iniciado, a no ser que el paciente no las pueda realizar por causas médicas.

**\*Intolerancia a la Glucosa (IGA): valores de Glucemia entre 140 – 199 mg/dl (después de 2 horas de la Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa)**

**\*Glucemia en Ayuno Alterada (GAA): valores de Glucemia entre 100- 125 mg/dl**

**\*Hemoglobina Glucosilada (HbA1C) incrementada: valores entre 5.7 – 6.4 %**

## Factores de Alto Riesgo para desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2:

1.- Adulto con obesidad (Índice de Masa Corporal – IMC  $\geq 35\text{Kg/m}^2$ ), quienes tienen 1 o más de los siguientes factores de riesgo:

- Historia de Diabetes Gestacional
- Historia Familiar de Diabetes Mellitus en familiares de primer grado
- Alto riesgo por raza/etnias (p.j. Afroamericanos, Latinos, Americanos nativos, Asia-Americanos, Isleños del Pacífico)
- Historia de Enfermedad Cardiovascular
- Hipertensión (HTA  $\geq 140/90$  mmHg o en terapia para HTA)
- Dislipidemia (HDL  $< 35\text{mg/dl}$  y/o Triglicéridos  $> 250\text{mg/dl}$ )
- Mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico
- Inactividad Física
- Otras condiciones clínicas asociadas con insulino resistencia (obesidad severa, acantosis nigricans)

## 2.- Pacientes $\geq 45$ años de edad

La metformina sólo debe considerarse cuando las modificaciones intensivas en el estilo de vida durante 3 a 6 meses no dieron como resultado un control glucémico adecuado.

- La terapia debe iniciarse con una tableta de Glucophage 500 mg una vez al día con la cena.
- Después de 10 a 15 días, se recomienda ajustar la dosis en base a las mediciones de glucosa en sangre (los valores de IGA y/o GAA y/o HbA1C se encuentran dentro del rango normal). Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

La dosis máxima recomendada es:

Glucophage 500mg: 4 tabletas (2000 mg) una vez al día con la cena.

Glucophage 850mg: 2 tabletas (1700mg) una vez al día con la cena.

Glucophage 1000mg: 2 tabletas (2000mg) una vez al día con la cena.

- Se recomienda controlar regularmente (cada 3-6 meses) el estado glucémico (valor de IGA y/o GAA y/o HbA1C), así como los factores de riesgo para evaluar si el tratamiento debe continuarse, modificarse o suspenderse.

• También se requiere reevaluar la terapia si el paciente implementa mejoras en la dieta y/o ejercicios, o si los cambios en la condición médica lo requieren.

**Monoterapia o combinación con otro agente antidiabético oral en la indicación de diabetes mellitus tipo 2.**

- La dosis inicial habitual es de 500 mg u 850 mg de metformina clorhidrato, 2 o 3 veces al día administrados durante o después de las comidas.
- Después de 10 a 15 días se recomienda ajustar la dosis sobre la base de las mediciones de glucosa en la sangre.
- Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.
- En pacientes que reciben una dosis alta de metformina (2000 a 3000 mg por día), es posible reemplazar dos dosis de 500 mg con una dosis de 1000 mg.
- La dosis máxima recomendada de metformina clorhidrato es de 3000 mg al día, administrada en 3 tomas.
- Si se pretende cambiar de agente antidiabético oral, deje el otro agente e inicie el tratamiento con metformina con la misma dosis que la indicada anteriormente.

### Combinación con insulina

Metformina e insulina se pueden usar en terapia de combinación para lograr un mejor control de la glucosa en sangre. La metformina clorhidrato se administra a la dosis inicial habitual de 500 mg u 850 mg, 2 ó 3 veces al día, mientras que la dosis de insulina se ajusta sobre la base de las mediciones de glucosa en sangre.

### Pacientes pediátricos

Glucophage® se puede utilizar en niños de 10 años de edad y adolescentes como monoterapia o en combinación con insulina.

- La dosis inicial habitual es de 500 mg u 850 mg de metformina clorhidrato una vez al día, administrada durante las comidas o después de las comidas.
- Después de 10 a 15 días se recomienda ajustar la dosis sobre la base de las mediciones de glucosa en sangre. Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.
- La dosis máxima recomendada de metformina clorhidrato es 2000 mg al día, administrada en 2 o 3 tomas.

### Pacientes con insuficiencia renal

La metformina se puede utilizar en pacientes con insuficiencia renal moderada, etapa 3 (aclaramiento de creatinina [CrCl] entre 30 y 59 mL/min o velocidad de filtración glomerular estimada (eGFR) entre 30 y 59 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) solo en ausencia de otras condiciones que pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica y con los siguientes ajustes en la dosis: La dosis inicial es 500 mg o 850 mg de metformina clorhidrato diarios. La dosis máxima diaria es de 1000 mg. La función renal debe ser monitoreada de cerca:

- Cada 3 – 6 meses en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 45 y 59 mL/min o eGFR entre 45 y 59 mL/min/1.73m<sup>2</sup>
- Cada 3 meses en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 44 mL/min o eGFR entre 30 y 44 mL/min/1.73m<sup>2</sup>

Si el aclaramiento de creatinina o eGFR cae por debajo de 30 mL/min o 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, respectivamente, se debe interrumpir metformina inmediatamente.

#### Adultos Mayores

Debido a la potencial disminución de la función renal en sujetos de edad avanzada, se recomienda que la dosis de metformina se ajuste en función de la función renal. La evaluación periódica de la función renal es necesario.

No se ha establecido un beneficio en la reducción del riesgo o retraso del inicio de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes de 75 años en adelante, por lo tanto, no se recomienda el inicio de la metformina en estos pacientes.

#### Combinación con medios de contraste yodados

Se pueden administrar medios de contraste yodados por vía intravenosa en pacientes tratados con metformina con aclaramiento de creatinina mayor o igual 45 mL/min eGFR mayor o igual a 45 mL/min/1.73m<sup>2</sup> sin interrupción de metformina antes de la prueba.

Los pacientes que reciben medios de contraste yodados por vía intravenosa con un CrCl menor a 45 mL/min o eGFR menor a 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> o que reciben medios de contraste yodados por vía intra-arterial con CrCl menor a 60 mL/min o eGFR menor a 60 mL/min/ 1.73 m<sup>2</sup> deben dejar de tomar metformina 48 h antes de la prueba. La función renal debe probarse 48h después de la administración de contraste y metformina solamente se debe reiniciar si no se ha deteriorado aún más.

#### Nuevas indicaciones:

Glucophage 500 y 850 mg:

- Coadyuvante en el manejo de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes adultos y pediátricos que no responden a medidas generales de dieta, ejercicio y sulfonilurea.
- Coadyuvante en el manejo de diabetes tipo 1 (insulino dependiente), según criterio del especialista.
- Coadyuvante del síndrome de ovario poliquístico.
- Reducción de riesgo o retraso en la aparición de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2) en pacientes adultos con sobrepeso, y con Intolerancia a la Glucosa\* y/o Glucemia en ayuno alterada\*, y/o Hemoglobina Glucosilada incrementada \*, que presenten factores de alto riesgo para desarrollar DM 2 y que no hayan mejorado después de haber implementado cambios en el estilo de vida durante 3 a 6 meses.

Las modificaciones en el estilo de vida deben continuarse, aun cuando la metformina se haya iniciado, a no ser que el paciente no las pueda realizar por causas médicas.

\*Intolerancia a la Glucosa (IGA): valores de Glucemia entre 140 – 199 mg/dl (después de 2 horas de la Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa)

\*Glucemia en Ayuno Alterada (GAA): valores de Glucemia entre 100- 125 mg/dl

\*Hemoglobina Glucosilada (HbA1C) incrementada: valores entre 5.7 – 6.4 %

#### Factores de Alto Riesgo para desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2:

1.- Adulto con obesidad (Índice de Masa Corporal – IMC  $\geq 35 \text{Kg/m}^2$ ), quienes tienen 1 o más de los siguientes factores de riesgo:

- Historia de Diabetes Gestacional
- Historia Familiar de Diabetes Mellitus en familiares de primer grado
- Alto riesgo por raza/etnias (p.j. Afroamericanos, Latinos, Americanos nativos, Asia-Americanos, Isleños del Pacífico)
- Historia de Enfermedad Cardiovascular
- Hipertensión (HTA  $\geq 140/90$  mmHg o en terapia para HTA)
- Dislipidemia (HDL  $< 35 \text{mg/dl}$  y/o Triglicéridos  $> 250 \text{mg/dl}$ )
- Mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico
- Inactividad Física
- Otras condiciones clínicas asociadas con insulino resistencia (obesidad severa, acantosis nigricans)

2.- Pacientes  $\geq 45$  años de edad



La metformina sólo debe considerarse cuando las modificaciones intensivas en el estilo de vida durante 3 a 6 meses no dieron como resultado un control glucémico adecuado.

### Glucophage 1000 mg

- Coadyuvante en el manejo de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes que no han respondido a medidas generales de dieta, ejercicio y sulfonilurea.
- Coadyuvante en el manejo de diabetes tipo 1 (insulino dependiente), según criterio del especialista.
- Coadyuvante del síndrome de ovario poliquístico.
- Coadyuvante en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 en pediatría que no responde a medidas generales de dieta, ejercicio y sulfonilurea.

Reducción de riesgo o retraso en la aparición de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2) en pacientes adultos con sobrepeso, y con Intolerancia a la Glucosa\* y/o Glucemia en ayuno alterada\*, y/o Hemoglobina Glucosilada incrementada \*, que presenten factores de alto riesgo para desarrollar DM 2 y que no hayan mejorado después de haber implementado cambios en el estilo de vida durante 3 a 6 meses.

Las modificaciones en el estilo de vida deben continuarse, aun cuando la metformina se haya iniciado, a no ser que el paciente no las pueda realizar por causas médicas.

\*Intolerancia a la Glucosa (IGA): valores de Glucemia entre 140 – 199 mg/dl (después de 2 horas de la Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa)

\*Glucemia en Ayuno Alterada (GAA): valores de Glucemia entre 100- 125 mg/dl

\*Hemoglobina Glucosilada (HbA1C) incrementada: valores entre 5.7 – 6.4 %

### Factores de Alto Riesgo para desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2:

1.- Adulto con obesidad (Índice de Masa Corporal – IMC  $\geq 35\text{Kg/m}^2$ ), quienes tienen 1 o más de los siguientes factores de riesgo:

- Historia de Diabetes Gestacional

- **Historia Familiar de Diabetes Mellitus en familiares de primer grado**
- **Alto riesgo por raza/etnias (p.j. Afroamericanos, Latinos, Americanos nativos, Asia-Americanos, Isleños del Pacífico)**
- **Historia de Enfermedad Cardiovascular**
- **Hipertensión (HTA  $\geq$  140/90 mmHg o en terapia para HTA)**
- **Dislipidemia (HDL  $<$ 35mg/dl y/o Triglicéridos  $>$ 250mg/dl)**
- **Mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico**
- **Inactividad Física**
- **Otras condiciones clínicas asociadas con insulino resistencia (obesidad severa, acantosis nigricans)**

## 2.- Pacientes $\geq$ 45 años de edad

La metformina sólo debe considerarse cuando las modificaciones intensivas en el estilo de vida durante 3 a 6 meses no dieron como resultado un control glucémico adecuado.

## Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

### Contraindicaciones

- **Hipersensibilidad a la metformina clorhidrato / embonato o a alguno de los excipientes.**
- **Cualquier tipo de acidosis metabólica (tales como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)**
- **Precoma diabético.**
- **Enfermedad (especialmente enfermedad aguda, o empeoramiento de la enfermedad crónica) que puede causar hipoxia tisular, tales como insuficiencia cardíaca congestiva inestable, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente o shock.**
- **Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor a 30mL/min o eGFR menor a 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>).**
- **Trastornos agudos que potencialmente puedan alterar la función renal, tales como deshidratación, infección grave o shock.**
- **Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.**

La administración intravascular de materiales de contraste yodados en exámenes de radiodiagnóstico puede conducir a una insuficiencia renal. Esto puede inducir a la acumulación de metformina y puede exponer a la acidosis láctica. Por lo tanto, la metformina debe discontinuarse 48 horas antes de la prueba en pacientes con aclaramiento de creatinina menor a 45

mL/min o eGFR menor a 45 mL/min/1.73m<sup>2</sup> en la administración intravenosa o en pacientes con aclaramiento de creatinina menor a 60 mL/min o eGFR menor a 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> e para la administración intra-arterial. La metformina no puede reanudarse hasta 48 horas después, y sólo luego de que la función renal haya sido reevaluada y no se haya deteriorado.

La metformina debe suspenderse 48 horas antes de una intervención quirúrgica mayor programada y no puede reanudarse hasta 48 horas después, y sólo luego de que la función renal ha sido re-evaluada y se compruebe que no se ha deteriorado.

## Advertencias y precauciones

### Acidosis Láctica

La acidosis láctica es una muy rara pero grave (tiene alta mortalidad en ausencia de tratamiento inmediato) complicación metabólica. Factores de riesgo incluyen a la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado, la ingesta excesiva de alcohol, infección grave, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con hipoxia (tales como insuficiencia cardíaca descompensada, infarto agudo de miocardio) o el uso concomitante con medicamentos pueden causar acidosis láctica (tales como NRTIs).

Acidosis láctica puede ocurrir debido a acumulación de Metformina. Casos reportados de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina han ocurrido primariamente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal aguda o empeoramiento agudo de la función renal.

Se debe tener especial cuidado a las situaciones donde la función renal se pueda dañar de forma aguda, por ejemplo en caso de deshidratación (diarrea severa o prolongada o vómitos) o cuando se comienza el uso de drogas que puedan dañar agudamente la función renal (tales como antihipertensivos, diuréticos o NSAIDs).

En las condiciones agudas listadas, metformina debe ser inmediata y temporalmente discontinuada.

Los siguientes síntomas no específicos pueden ser señales de acidosis láctica: por ejemplo calambres musculares, desórdenes digestivos, dolor abdominal y astenia grave.

### Diagnóstico

La acidosis está caracterizada por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia seguida de coma. El diagnóstico de laboratorio consiste en un pH

sanguíneo disminuido (menor a 7.35), niveles de lactato plasmático mayores a de 5 mmol/L, y un aumento en el hiato aniónico y en la relación lactato/piruvato. En caso de acidosis láctica el paciente debe ser hospitalizado inmediatamente (vea también la sección 10). Los médicos deben alertar a los pacientes en los riesgos y los síntomas de la acidosis láctica.

Los pacientes deben ser instruidos a buscar atención médica y dejar de tomar metformina. Metformina debe ser inmediatamente discontinuada, al menos temporalmente hasta que la situación sea aclarada. La reintroducción de metformina debe ser discutida tomando en cuenta la relación riesgo/beneficio de manera individual así como también la función renal.

### Función renal

Como la metformina se excreta por el riñón, se recomienda que el aclaramiento de creatinina (esto puede ser estimado mediante la creatinina usando la fórmula de Cockcroft-Gault) o eGFR se debe determinar antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces:

- Por lo menos anualmente en pacientes con función renal normal,
- Al menos cada 3 a 6 meses en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 45 y 59 mL/min o eGFR entre 45 y 59 mL/min/1.73m<sup>2</sup> y en sujetos de edad avanzada.
- Al menos cada 3 meses en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 44 mL/min o eGFR entre 30 y 44 mL/min/1.73m<sup>2</sup>.

En el caso de que el aclaramiento de creatinina esté por debajo de 30 mL/min o eGFR esté por debajo de 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, respectivamente, metformina está contraindicada (vea sección 5). La función renal disminuida es frecuente y asintomática en ancianos. Se requiere precaución especial en situaciones en las que la función renal pueda estar agudamente alterada, por ejemplo debido a, deshidratación (diarrea grave o prolongada o vómitos), o al inicio de un tratamiento con drogas que pueden dañar agudamente la función renal (tales como antihipertensivo, diuréticos o NSAIDs). En las condiciones agudas mencionadas, metformina debe ser discontinuada inmediata y temporalmente. En estos casos, también se recomienda comprobar la función renal antes de iniciar el tratamiento con metformina.

### Función cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un mayor riesgo de hipoxia e insuficiencia renal. En los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, metformina se puede usar con un control regular de la función cardíaca y renal. En los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable, la metformina está contraindicada.

### **Adulto Mayor:**

Debido a los datos limitados de eficacia terapéutica en la reducción del riesgo o retraso del inicio de la diabetes tipo 2 en pacientes de 75 años en adelante, no se recomienda el inicio de la metformina en estos pacientes.

### **Pacientes pediátricos**

El diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 debe estar confirmado antes de iniciar el tratamiento con metformina.

No se ha detectado efecto de la metformina sobre el crecimiento y la pubertad durante estudios clínicos controlados de un año de duración, pero no hay datos disponibles a largo plazo sobre estos puntos específicos. Por lo tanto, se recomienda un seguimiento cuidadoso del efecto de la metformina en estos parámetros en los niños tratados con metformina, especialmente en los niños pre-púberes. Solo se incluyó a 15 sujetos de edades comprendidas entre 10 y 12 años en los estudios clínicos controlados realizados en niños y adolescentes. Aunque la eficacia y seguridad de la metformina en niños menores de 12 no difiere de la eficacia y seguridad en niños mayores, se recomienda especial precaución cuando se prescriba a los niños de edades comprendidas entre 10 y 12 años.

### **Otras precauciones**

- Se recomienda que todos los pacientes que siguen su dieta con una distribución regular de la ingesta de carbohidratos durante el día, y que los pacientes con sobrepeso continúen con su dieta restringida en calorías.
- Se recomienda que las pruebas de laboratorio habituales para el control de la diabetes, se realicen regularmente.
- La metformina sola nunca causa hipoglicemia, aunque se recomienda precaución cuando se usa en combinación con insulina, sulfonilureas o meglitinidas.

### **Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas**

La monoterapia con metformina no causa hipoglicemia y por lo tanto no tiene efecto sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, se recomienda que los pacientes sean alertados sobre el riesgo de hipoglicemia cuando metformina se utiliza en combinación con otros agentes antidiabéticos tales como sulfonilureas, insulina o meglitinidas

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto

### 3.1.2.5 **GLUCOPHAGE® XR TABLETA DE LIBERACION PROLONGADA** **GLUCOPHAGE® XR 750 MG** **GLUCOPHAGE® XR 1000 MG**

Expediente : 19941292 / 19983328 / 20004233  
Radicado : 2017174049 / 2017174051 / 2017174053  
Fecha : 29/11/2017  
Interesado : Merck S.A.

#### Composición:

Cada tableta contiene 500mg de Metformina Clorhidrato  
Cada tableta contiene 750mg de Metformina Clorhidrato  
Cada tableta contiene 1000mg de Metformina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Tratamiento de la diabetes mellitus tipo ii en adultos, particularmente en pacientes con sobrepeso, cuando solo el manejo de la dieta y el ejercicio no resultan en un adecuado control glucémico. El glucophage xr puede ser usado como monoterapia o en combinación con otros agentes antidiabéticos orales o con insulina. Coadyuvante en el síndrome de ovario poliquístico.

#### Contraindicaciones:

- hipersensibilidad a la metformina clorhidrato / embonato o a alguno de los excipientes.
- cualquier tipo de acidosis metabólica (tales como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
- pre-coma diabético.
- enfermedad (especialmente enfermedad aguda, o empeoramiento de la enfermedad crónica) que puede causar hipoxia tisular, tales como insuficiencia cardíaca congestiva inestable, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente o shock.
- insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina debajo de 30ml/min o egfr menor a 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>).
- trastornos agudos que potencialmente puedan alterar la función renal, tales como deshidratación, infección grave o shock,
- insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.

La administración intravascular de materiales de contraste yodados en exámenes de radiodiagnóstico puede conducir a una insuficiencia renal. Esto puede inducir a

la acumulación de metformina y puede exponer a la acidosis láctica. Por lo tanto, la metformina debe discontinuarse 48 horas antes de la prueba en pacientes con aclaramiento de creatinina debajo de 45ml/min egfr por debajo de 45ml/min/1.73m<sup>2</sup> en la administración intravenosa o en pacientes con un aclaramiento de creatinina debajo de 60 ml/min o egfr por debajo de 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> para la administración intra-arterial. La metformina no puede reanudarse hasta 48 horas después, y sólo luego de que la función renal haya sido re-evaluada y no se haya deteriorado aún más.

La metformina debe suspenderse 48 horas antes de una intervención quirúrgica mayor programada y no puede reanudarse hasta 48 horas después, y sólo después de que la función renal ha sido re-evaluada y se compruebe que no se ha deteriorado.

Advertencias y precauciones:

Acidosis láctica:

La acidosis láctica es una muy rara pero grave (tiene alta mortalidad en ausencia de tratamiento inmediato) complicación. Factores de riesgo asociados incluyen a la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado, la ingesta excesiva de alcohol, infección severa, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con hipoxia (tales como insuficiencia cardíaca descompensada, infarto agudo de miocardio) o el uso concomitante con medicamentos puede causar acidosis láctica (tales como nrtis).

Acidosis láctica puede ocurrir debido a acumulación de metformina. Casos reportados de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina han ocurrido primariamente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal aguda o empeoramiento agudo de la función renal.

Se debe tener especial cuidado a las situaciones donde la función renal se pueda dañar de forma aguda (ver también sección 5), por ejemplo en caso de deshidratación (diarrea severa o prolongada o vómitos) o cuando se comienza el uso de drogas que puedan dañar agudamente la función renal (tales como antihipertensivos, diuréticos o nsaid).

En las condiciones agudas listadas, metformina debe ser inmediata y temporalmente discontinuada).

Los siguientes síntomas no específicos pueden ser señales de acidosis láctica: por ejemplo calambres musculares, desórdenes digestivos, dolor abdominal y astenia grave.

## Diagnóstico:

La acidosis está caracterizada por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia seguida de coma. El diagnóstico de laboratorio consiste en un ph sanguíneo disminuido (menor a 7.35), niveles de lactato plasmático mayores a de 5 mmol/l, y un aumento en el hiato aniónico y en la relación lactato/piruvato. En caso de acidosis láctica, el paciente debe ser hospitalizado inmediatamente (vea también la sección 10).

Los médicos deben alertar a los pacientes en los riesgos y los síntomas de la acidosis láctica.

Los pacientes deben ser instruidos a buscar atención médica y dejar de tomar metformina.

Metformina debe ser inmediatamente discontinuada, al menos temporalmente hasta que la situación sea aclarada.

La reintroducción de metformina debe ser discutida tomando en cuenta la relación riesgo/beneficio de manera individual así como también la función renal.

## Función renal:

Como la metformina se excreta por el riñón, se recomienda que el aclaramiento de creatinina (esto puede ser estimado mediante la creatinina sérica mediante el uso de la fórmula de cockcroft-gault) o egfr se debe determinar antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces:

- O por lo menos anualmente en pacientes con función renal normal,
- O al menos cada 3 a 6 meses en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 45 y 59 ml/min o egfr, entre 45 y 59 ml/min/1.73m<sup>2</sup> y en sujetos de edad avanzada.
- O por lo menos cada 3 meses en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 44 ml/min o egfr entre 30 y 44 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

En el caso de que el aclaramiento de creatinina esté por debajo de 30 ml/min o egfr sea menor a 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, respectivamente, metformina está contraindicada.

La función renal disminuida es frecuente y asintomática en ancianos. Se requiere precaución especial en situaciones en las que la función renal pueda estar agudamente alterada, por ejemplo, debido a deshidratación (diarrea grave o



prolongada o vómitos), o al inicio de un tratamiento con drogas que pueden dañar agudamente la función renal (tales como antihipertensivo, diuréticos o nsaid). En las condiciones agudas mencionadas, la metformina debe ser discontinuada inmediata y temporalmente.

En estos casos, también se recomienda comprobar la función renal antes de iniciar el tratamiento con metformina.

#### Función cardíaca:

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un mayor riesgo de hipoxia e insuficiencia renal. En los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, metformina se puede usar con un control regular de la función cardíaca y renal.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable, la metformina está contraindicada.

#### Otras precauciones:

○ se recomienda que todos los pacientes que siguen su dieta con una distribución regular de la ingesta de carbohidratos durante el día, y que los pacientes con sobrepeso continúen con su dieta restringida en calorías.

○ se recomienda que las pruebas de laboratorio habituales para el control de la diabetes, se realicen regularmente.

○ la metformina sola nunca causa hipoglicemia, aunque se recomienda precaución cuando se usa en combinación con insulina, sulfonilureas o meglitinidas.

○ las cubiertas externas de las tabletas pueden estar presentes en las heces. Se recomienda que se informe a los pacientes que esto es normal.

#### Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas:

La monoterapia con metformina no causa hipoglicemia y por lo tanto no tiene efecto sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, se recomienda que los pacientes sean alertados sobre el riesgo de hipoglicemia cuando metformina se utiliza en combinación con otros agentes antidiabéticos tales como sulfonilureas, insulina o meglitinidas.

**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, precauciones y advertencias
- Inserto versión CCDS 7.0 – 16 Mayo 2017

- Información para prescribir versión CCDS 7.0 – 16 Mayo 2017

Nueva dosificación:

Aplica solo a Glucophage® XR 500 mg:

Monoterapia o combinación con otros agentes antidiabéticos orales en la indicación de diabetes mellitus tipo 2.

- La dosis inicial habitual de Glucophage® XR 500 mg es una tableta una vez al día.
- Después de 10 a 15 días se recomienda ajustar la dosis sobre la base de las mediciones de glucosa en la sangre. Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.
- La dosis máxima recomendada es de 4 tabletas al día.
- Se recomienda aumentar la dosis en incrementos de 500 mg cada 10 a 15 días, hasta 2000 mg una vez al día. Si el control de la glicemia no se logra con 2000 mg de metformina clorhidrato de liberación prolongada una vez al día, los pacientes pueden pasar a metformina clorhidrato de liberación inmediata a una dosis máxima de 3000 mg al día.
- En los pacientes ya tratados con metformina, se recomienda una dosis inicial equivalente a la dosis diaria de metformina clorhidrato de liberación inmediata. En los pacientes tratados con metformina de liberación inmediata a una dosis mayor a 2000 mg al día, el cambio a metformina clorhidrato de liberación prolongada no es recomendable.
- Si se pretende cambiar de agente antidiabético oral, deje el otro agente e inicie el tratamiento con Glucophage® XR 500 mg con la misma dosis que la indicada anteriormente.

Combinación con insulina

La Metformina y la insulina se pueden usar en terapia de combinación para lograr un mejor control de la glucosa en sangre. La dosis inicial habitual de Glucophage® XR 500

mg es una tableta una vez al día, mientras que la dosis de insulina se ajusta sobre la base de las mediciones de glucosa en sangre.

Aplica solo a Glucophage® XR 750 mg:

Monoterapia o combinación con otros agentes antidiabéticos orales en la indicación de diabetes mellitus tipo 2.

- La dosis inicial habitual de Glucophage® XR 750 mg es una tableta una vez al día.

- Después de 1 O a 15 días se recomienda ajustar de la dosis sobre la base de las mediciones de glucosa en la sangre. Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal. La dosis máxima recomendada es de 2 tabletas al día. Si no se alcanza un control glicémico con 2 tabletas una vez al día de Glucophage® XR 750 mg, puede incrementarse a un máximo de 3 tabletas por día.
- Si no se logra el control glicémico con 3 tabletas una vez al día de Glucophage® XR 750 mg, debe cambiarse los pacientes a metformina clorhidrato de liberación inmediata a una dosis máxima de 3000 mg diariamente.
- En los pacientes ya tratados con metformina, se recomienda una dosis inicial de Glucophage® XR 750 mg equivalente a la dosis diaria de metformina clorhidrato de liberación inmediata. En los pacientes tratados con metformina de liberación inmediata con una dosis mayor a 2000 mg al día, no se recomienda el cambio a Glucophage® XR 750 mg de liberación prolongada.
- Si se pretende cambiarse de agente antidiabético oral, deje el otro agente e inicie el tratamiento con Glucophage® XR 750 mg a la misma dosis que la indicada anteriormente.

#### Combinación con insulina

Se pueden usar Metformina e insulina en terapia de combinación para lograr un mejor control de la glucosa en sangre. La dosis inicial habitual de Glucophage® XR 750 mg es de una tableta una vez al día con la comida de la noche, mientras que la dosis de insulina se ajusta sobre la base de las mediciones de glucosa en sangre.

Aplica solo a Glucophage® XR 1000 mg:

Monoterapia o combinación con otros agentes antidiabéticos orales en la indicación de diabetes mellitus tipo 2.

- Glucophage® XR 1000 mg debe administrarse una vez al día en la comida de la tarde a una dosis máxima recomendada de 2 tabletas por día.
- Glucophage® XR 1000 mg tiene el propósito de ser terapia de mantenimiento para pacientes tratados ya sea con 1000 mg ó 2000 mg de metformina clorhidrato. Cuando se realiza un cambio, la dosis diaria de Glucophage® XR debe ser equivalente a la dosis diaria de metformina clorhidrato.
- En pacientes tratados con metformina clorhidrato a una dosis mayor de 2000 mg diarios, no se recomienda cambiar a Glucophage® XR
- Para pacientes que toman metformina clorhidrato por primera vez la dosis habitual de inicio Glucophage® XR es de 500 mg o 750 mg una vez al día administrada en la comida de la tarde. Después de 1 O a 15 días, la dosis debe ajustarse en función de las mediciones de glucosa sanguínea. Un incremento lento en la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

- Si el control de la glicemia no se logra con 2000 mg metformina clorhidrato de liberación prolongada una vez al día, los pacientes pueden cambiar a metformina clorhidrato de liberación inmediata estándar a una dosis máxima de 3000 mg al día.
- En caso de cambiar de agente antidiabético, se debe iniciar un ajuste de dosis con Glucophage® XR 500 mg antes de cambiar a Glucophage® XR 1000 mg como se indica anteriormente.

#### Combinación con insulina

Metformina clorhidrato e insulina se pueden usar en terapia de combinación para lograr un mejor control de la glucosa en sangre. La dosis inicial habitual de Glucophage® XR es de 500 mg o 750 mg una vez al día con la comida de la noche, mientras que la dosis de insulina se ajusta sobre la base de las mediciones de glucosa en sangre. Después del ajuste de dosis, debe considerarse el cambio a Glucophage® XR 1000 mg.

Aplica a Glucophage® XR - todas las potencias:

Reducción de riesgo o retraso en la aparición de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2) en pacientes adultos con sobrepeso, y con Intolerancia a la Glucosa\* y/o Glucemia en ayuno alterada\*, y/o Hemoglobina Glucosilada incrementada \*, que presenten factores de alto riesgo para desarrollar DM 2 y que no hayan mejorado después de haber implementado cambios en el estilo de vida durante 3 a 6 meses.

Las modificaciones en el estilo de vida deben continuarse, aun cuando la metformina se haya iniciado, a no ser que el paciente no las pueda realizar por causas médicas.

\*Intolerancia a la Glucosa (IGA): valores de Glucemia entre 140 – 199 mg/dl (después de 2 horas de la Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa)

\*Glucemia en Ayuno Alterada (GAA): valores de Glucemia entre 100- 125 mg/dl

\*Hemoglobina Glucosilada (HbA1C) incrementada: valores entre 5.7 – 6.4 %

Factores de Alto Riesgo para desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2:

1.- Adulto con sobrepeso u obesidad (Índice de Masa Corporal – IMC  $\geq 25 \text{Kg/m}^2$  ó  $\geq 23 \text{kg/m}^2$  en Asia-Americanos), quienes tienen 1 o más de los siguientes factores de riesgo:

- Historia de Diabetes Gestacional
- Historia Familiar de Diabetes Mellitus en familiares de primer grado
- Alto riesgo por raza/etnias (p.j. Afroamericanos, Latinos, Americanos nativos, Asia-Americanos, Isleños del Pacífico)
- Historia de Enfermedad Cardiovascular

- Hipertensión (HTA  $\geq$  140/90 mmHg o en terapia para HTA)
- Dislipidemia (HDL  $<$ 35mg/dl y/o Triglicéridos  $>$ 250mg/dl)
- Mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico
- Inactividad Física
- Otras condiciones clínicas asociadas con insulino resistencia (obesidad severa, acantosis nigricans)

## 2.- Pacientes $\geq$ 45 años de edad

La metformina solo debe considerarse cuando las modificaciones intensivas en el estilo de vida durante 3 a 6 meses no dieron como resultado un control glucémico adecuado.

- La terapia debe iniciarse con una tableta de Glucophage® XR 500 mg una vez al día con la cena.
- Después de 10 a 15 días, se recomienda ajustar la dosis en base a las mediciones de glucosa en sangre (los valores de OGTT y / o FPG y / o HbA1C se encuentran dentro del rango normal). Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

La dosis máxima recomendada es:

Glucophage® XR 500mg: 4 tabletas (2000 mg) una vez al día con la cena.

Glucophage® XR 750mg: 2 tabletas (1500mg) una vez al día con la cena.

Glucophage® XR 1000mg: 2 tabletas (2000mg) una vez al día con la cena.

- Se recomienda controlar regularmente (cada 3-6 meses) el estado glucémico (valor de OGTT y / o FPG y / o HbA1c), así como los factores de riesgo para evaluar si el tratamiento debe continuarse, modificarse o suspenderse.

• También se requiere la decisión de reevaluar la terapia si el paciente posteriormente implementa mejoras en la dieta y / o el ejercicio, o si los cambios en la condición médica permitirán un aumento de ser posible en las intervenciones de estilo de vida.

Aplica a Glucophage® XR. Todas las potencias, todas las indicaciones:

Pacientes pediátricos

En ausencia de datos, no se recomienda usar Glucophage® XR en niños.

Pacientes con insuficiencia renal

La metformina puede ser utilizada en pacientes con insuficiencia renal moderada, etapa 3, (aclaramiento de creatinina [CrCl] entre 30 y 59 ml/min o velocidad de filtración glomerular estimada (eGFR) entre 30 y 59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) sólo en la ausencia de otras condiciones que puedan aumentar el riesgo de acidosis láctica y con los siguientes ajustes de dosis: La dosis inicial es 500 mg o 750 mg de metformina clorhidrato diarios.

La dosis máxima diaria es de 1000 mg. La función renal debe ser monitoreada de cerca:

- Cada 3 - 6 meses en los pacientes con aclaramiento de creatinina entre 45 y 59 ml/min o eGFR entre 45 y 59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>
- Cada 3 meses en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 44 ml/min o eGFR entre 30 y 44 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

Si el aclaramiento de creatinina o eGFR cae por debajo de 30 ml/min o 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, respectivamente se debe interrumpir el tratamiento con metformina.

#### Adultos Mayores

Debido a la potencial disminución de la función renal en sujetos de edad avanzada, se recomienda que la dosis de metformina se ajuste en función de la función renal. La evaluación periódica de la función renal es necesario (vea sección 6).

No se ha establecido un beneficio en la reducción del riesgo o retraso del inicio de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes de 75 años en adelante, por lo tanto, no se recomienda el inicio de la metformina en estos pacientes.

#### Combinación con medios de contraste yodados

Se pueden administrar medios de contraste yodados por vía intravenosa en pacientes tratados con metformina con aclaramiento de creatinina mayor o igual a 45 ml/min o eGFR mayor o igual a 45 ml/min/1.73m<sup>2</sup> sin interrupción de metformina antes de la prueba (ver también la sección 5).

Los pacientes que reciben medios de contraste yodados por vía intravenosa con CrCl menor a 45 ml/min o eGFR menor a 45 ml/min/1.73m<sup>2</sup> o que reciben medios de contraste yodados intra-arteriales con un CrCl menor a 60 ml/min o eGFR menor a 60ml/min/1.73m<sup>2</sup> deben dejar de tomar metformina 48 h antes de la prueba. La función renal debe probarse 48h después de la administración de contraste y metformina solamente se debe reiniciar si no se ha deteriorado aún más

#### Nuevas indicaciones:

Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos, particularmente en pacientes con sobrepeso, cuando solo el manejo de la dieta y el ejercicio no resultan en un

adecuado control glucémico. Glucophage XR puede ser usado como monoterapia o en combinación con otros agentes antidiabéticos orales o con insulina.

### Coadyuvante en el síndrome de ovario poliquístico

Reducción de riesgo o retraso en la aparición de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2) en pacientes adultos con sobrepeso, y con Intolerancia a la Glucosa\* y/o Glucemia en ayuno alterada\*, y/o Hemoglobina Glucosilada incrementada \*, que presenten factores de alto riesgo para desarrollar DM 2 y que no hayan mejorado después de haber implementado cambios en el estilo de vida durante 3 a 6 meses.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

### Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la metformina clorhidrato / embonato o a alguno de los excipientes.
- Cualquier tipo de acidosis metabólica (tales como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
- Pre-coma diabético.
- Enfermedad (especialmente enfermedad aguda, o empeoramiento de la enfermedad crónica) que puede causar hipoxia tisular, tales como insuficiencia cardíaca congestiva inestable, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente o shock.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina debajo de 30ml/min o eGFR menor a 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>).
- Trastornos agudos que potencialmente puedan alterar la función renal, tales como deshidratación, infección grave o shock.
- Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.

La administración intravascular de materiales de contraste yodados en exámenes de radiodiagnóstico puede conducir a una insuficiencia renal. Esto puede inducir a la acumulación de metformina y puede exponer a la acidosis láctica. Por lo tanto, la metformina debe discontinuarse 48 horas antes de la prueba en pacientes con aclaramiento de creatinina debajo de 45ml/min eGFR por debajo de 45ml/min/1.73m<sup>2</sup> en la administración intravenosa o en pacientes con un aclaramiento de creatinina debajo de 60 ml/min o eGFR por debajo de 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> para la administración intra-arterial.

La metformina no puede reanudarse hasta 48 horas después, y sólo luego de que la función renal haya sido re-evaluada y no se haya deteriorado aún más. La metformina debe suspenderse 48 horas antes de una intervención quirúrgica mayor programada y no puede reanudarse hasta 48 horas después, y sólo

después de que la función renal ha sido re-evaluada y se compruebe que no se ha deteriorado.

## Advertencias y precauciones

### Acidosis Láctica

La acidosis láctica es una muy rara pero grave (tiene alta mortalidad en ausencia de tratamiento inmediato) complicación. Factores de riesgo asociados incluyen a la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado, la ingesta excesiva de alcohol, infección severa, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con hipoxia (tales como insuficiencia cardíaca descompensada, infarto agudo de miocardio) o el uso concomitante con medicamentos puede causar acidosis láctica (tales como NRTIs).

Acidosis láctica puede ocurrir debido a acumulación de Metformina. Casos reportados de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina han ocurrido primariamente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal aguda o empeoramiento agudo de la función renal.

Se debe tener especial cuidado a las situaciones donde la función renal se pueda dañar de forma aguda (ver también sección 5), por ejemplo en caso de deshidratación (diarrea severa o prolongada o vómitos) o cuando se comienza el uso de drogas que puedan dañar agudamente la función renal (tales como antihipertensivos, diuréticos o NSAIDs). En las condiciones agudas listadas, metformina debe ser inmediata y temporalmente discontinuada.

Los siguientes síntomas no específicos pueden ser señales de acidosis láctica: por ejemplo calambres musculares, desórdenes digestivos, dolor abdominal y astenia grave.

### Diagnóstico

La acidosis está caracterizada por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia seguida de coma. El diagnóstico de laboratorio consiste en un pH sanguíneo disminuido (menor a 7.35), niveles de lactato plasmático mayores a de 5 mmol/L, y un aumento en el hiato aniónico y en la relación lactato/piruvato. En caso de acidosis láctica, el paciente debe ser hospitalizado inmediatamente (vea también la sección 10).

Los médicos deben alertar a los pacientes en los riesgos y los síntomas de la acidosis láctica. Los pacientes deben ser instruidos a buscar atención médica y dejar de tomar metformina. Metformina debe ser inmediatamente discontinuada, al menos temporalmente hasta que la situación sea aclarada. La reintroducción de



metformina debe ser discutida tomando en cuenta la relación riesgo/beneficio de manera individual así como también la función renal.

### Función renal

Como la metformina se excreta por el riñón, se recomienda que el aclaramiento de creatinina (esto puede ser estimado mediante la creatinina sérica mediante el uso de la fórmula de Cockcroft-Gault) o eGFR se debe determinar antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces:

- Por lo menos anualmente en pacientes con función renal normal,
- Al menos cada 3 a 6 meses en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 45 y 59 ml/min o eGFR, entre 45 y 59 ml/min/1.73m<sup>2</sup> y en sujetos de edad avanzada.
- Por lo menos cada 3 meses en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 44 ml/min o eGFR entre 30 y 44 ml/min/1.73m<sup>2</sup>

En el caso de que el aclaramiento de creatinina esté por debajo de 30 ml/min o eGFR sea menor a 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, respectivamente, metformina está contraindicada (vea

sección 5). La función renal disminuida es frecuente y asintomática en ancianos. Se requiere precaución especial en situaciones en las que la función renal pueda estar agudamente alterada, por ejemplo, debido a deshidratación (diarrea grave o prolongada o vómitos), o al inicio de un tratamiento con drogas que pueden dañar agudamente la función renal (tales como antihipertensivo, diuréticos o NSAIDs). En las condiciones agudas mencionadas, la metformina debe ser discontinuada inmediata y temporalmente.

En estos casos, también se recomienda comprobar la función renal antes de iniciar el tratamiento con metformina.

### Función cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un mayor riesgo de hipoxia e insuficiencia renal. En los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, metformina se puede usar con un control regular de la función cardíaca y renal. En los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable, la metformina está contraindicada.

### Adulto Mayor:

Debido a los datos limitados de eficacia terapéutica en la reducción del riesgo o retraso del inicio de la diabetes tipo 2 en pacientes de 75 años en adelante, no se recomienda el inicio de la metformina en estos pacientes.

### Otras precauciones

Se recomienda que todos los pacientes que siguen su dieta con una distribución regular de la ingesta de carbohidratos durante el día, y que los pacientes con

sobrepeso continúen con su dieta restringida en calorías. Se recomienda que las pruebas de laboratorio habituales para el control de la diabetes, se realicen regularmente.

La metformina sola nunca causa hipoglicemia, aunque se recomienda precaución cuando se usa en combinación con insulina, sulfonilureas o meglitinidas. Las cubiertas externas de las tabletas pueden estar presentes en las heces. Se recomienda que se informe a los pacientes que esto es normal.

Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas

La monoterapia con metformina no causa hipoglicemia y por lo tanto no tiene efecto sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, se recomienda que los pacientes sean alertados sobre el riesgo de hipoglicemia cuando metformina se utiliza en combinación con otros agentes antidiabéticos tales como sulfonilureas, insulina o meglitinidas.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

**Nueva dosificación:**

**Aplica solo a Glucophage® XR 500 mg:**

**Monoterapia o combinación con otros agentes antidiabéticos orales en la indicación de diabetes mellitus tipo 2.**

- La dosis inicial habitual de Glucophage® XR 500 mg es una tableta una vez al día.
- Después de 10 a 15 días se recomienda ajustar la dosis sobre la base de las mediciones de glucosa en la sangre. Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.
- La dosis máxima recomendada es de 4 tabletas al día.
- Se recomienda aumentar la dosis en incrementos de 500 mg cada 10 a 15 días, hasta 2000 mg una vez al día. Si el control de la glicemia no se logra con 2000 mg de metformina clorhidrato de liberación prolongada una vez al día, los pacientes pueden pasar a metformina clorhidrato de liberación inmediata a una dosis máxima de 3000 mg al día.
- En los pacientes ya tratados con metformina, se recomienda una dosis inicial equivalente a la dosis diaria de metformina clorhidrato de liberación inmediata. En los pacientes tratados con metformina de liberación inmediata a una dosis mayor a 2000 mg al día, el cambio a metformina clorhidrato de liberación prolongada no es recomendable.

- Si se pretende cambiar de agente antidiabético oral, deje el otro agente e inicie el tratamiento con Glucophage® XR 500 mg con la misma dosis que la indicada anteriormente.

#### Combinación con insulina

La Metformina y la insulina se pueden usar en terapia de combinación para lograr un mejor control de la glucosa en sangre. La dosis inicial habitual de Glucophage® XR 500

mg es una tableta una vez al día, mientras que la dosis de insulina se ajusta sobre la base de las mediciones de glucosa en sangre.

Aplica solo a Glucophage® XR 750 mg:

Monoterapia o combinación con otros agentes antidiabéticos orales en la indicación de diabetes mellitus tipo 2.

- La dosis inicial habitual de Glucophage® XR 750 mg es una tableta una vez al día.
- Después de 1 O a 15 días se recomienda ajustar de la dosis sobre la base de las mediciones de glucosa en la sangre. Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal. La dosis máxima recomendada es de 2 tabletas al día. Si no se alcanza un control glicémico con 2 tabletas una vez al día de Glucophage® XR 750 mg, puede incrementarse a un máximo de 3 tabletas por día.
- Si no se logra el control glicémico con 3 tabletas una vez al día de Glucophage® XR 750 mg, debe cambiarse los pacientes a metformina clorhidrato de liberación inmediata a una dosis máxima de 3000 mg diariamente.
- En los pacientes ya tratados con metformina, se recomienda una dosis inicial de Glucophage® XR 750 mg equivalente a la dosis diaria de metformina clorhidrato de liberación inmediata. En los pacientes tratados con metformina de liberación inmediata con una dosis mayor a 2000 mg al día, no se recomienda el cambio a Glucophage® XR 750 mg de liberación prolongada.
- Si se pretende cambiarse de agente antidiabético oral, deje el otro agente e inicie el tratamiento con Glucophage® XR 750 mg a la misma dosis que la indicada anteriormente.

#### Combinación con insulina

Se pueden usar Metformina e insulina en terapia de combinación para lograr un mejor control de la glucosa en sangre. La dosis inicial habitual de Glucophage® XR 750 mg es de una tableta una vez al día con la comida de

la noche, mientras que la dosis de insulina se ajusta sobre la base de las mediciones de glucosa en sangre.

Aplica solo a Glucophage® XR 1000 mg:

Monoterapia o combinación con otros agentes antidiabéticos orales en la indicación de diabetes mellitus tipo 2.

- Glucophage® XR 1000 mg debe administrarse una vez al día en la comida de la tarde a una dosis máxima recomendada de 2 tabletas por día.
- Glucophage® XR 1000 mg tiene el propósito de ser terapia de mantenimiento para pacientes tratados ya sea con 1000 mg ó 2000 mg de metformina clorhidrato.

Cuando se realiza un cambio, la dosis diaria de Glucophage® XR debe ser equivalente a la dosis diaria de metformina clorhidrato.

- En pacientes tratados con metformina clorhidrato a una dosis mayor de 2000 mg diarios, no se recomienda cambiar a Glucophage® XR
- Para pacientes que toman metformina clorhidrato por primera vez la dosis habitual de inicio Glucophage® XR es de 500 mg o 750 mg una vez al día administrada en la comida de la tarde. Después de 1 O a 15 días, la dosis debe ajustarse en función de las mediciones de glucosa sanguínea. Un incremento lento en la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.
- Si el control de la glicemia no se logra con 2000 mg metformina clorhidrato de liberación prolongada una vez al día, los pacientes pueden cambiar a metformina clorhidrato de liberación inmediata estándar a una dosis máxima de 3000 mg al día.
- En caso de cambiar de agente antidiabético, se debe iniciar un ajuste de dosis con Glucophage® XR 500 mg antes de cambiar a Glucophage® XR 1000 mg como se indica anteriormente.

#### Combinación con insulina

Metformina clorhidrato e insulina se pueden usar en terapia de combinación para lograr un mejor control de la glucosa en sangre. La dosis inicial habitual de Glucophage® XR es de 500 mg o 750 mg una vez al día con la comida de la noche, mientras que la dosis de insulina se ajusta sobre la base de las mediciones de glucosa en sangre. Después del ajuste de dosis, debe considerarse el cambio a Glucophage® XR 1000 mg.

Aplica a Glucophage® XR - todas las potencias:

Reducción de riesgo o retraso en la aparición de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2) en pacientes adultos con sobrepeso, y con Intolerancia a la Glucosa\* y/o Glucemia en ayuno alterada\*, y/o Hemoglobina Glucosilada incrementada \*, que presenten factores de alto riesgo para desarrollar DM 2 y que no hayan

mejorado después de haber implementado cambios en el estilo de vida durante 3 a 6 meses.

Las modificaciones en el estilo de vida deben continuarse, aun cuando la metformina se haya iniciado, a no ser que el paciente no las pueda realizar por causas médicas.

**\*Intolerancia a la Glucosa (IGA):** valores de Glucemia entre 140 – 199 mg/dl (después de 2 horas de la Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa)

**\*Glucemia en Ayuno Alterada (GAA):** valores de Glucemia entre 100- 125 mg/dl

**\*Hemoglobina Glucosilada (HbA1C) incrementada:** valores entre 5.7 – 6.4 %

**Factores de Alto Riesgo para desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2:**

1.- Adulto con sobrepeso u obesidad (Índice de Masa Corporal – IMC  $\geq 25 \text{Kg/m}^2$  ó  $\geq 23 \text{kg/m}^2$  en Asia-Americanos), quienes tienen 1 o mas de los siguientes factores de riesgo:

- Historia de Diabetes Gestacional
- Historia Familiar de Diabetes Mellitus en familiares de primer grado
- Alto riesgo por raza/etnias (p.j. Afroamericanos, Latinos, Americanos nativos, Asia-Americanos, Isleños del Pacífico)
- Historia de Enfermedad Cardiovascular
- Hipertensión (HTA  $\geq 140/90$  mmHg o en terapia para HTA)
- Dislipidemia (HDL  $< 35 \text{mg/dl}$  y/o Triglicéridos  $> 250 \text{mg/dl}$ )
- Mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico
- Inactividad Física
- Otras condiciones clínicas asociadas con insulino resistencia (obesidad severa, acantosis nigricans)

2.- Pacientes  $\geq 45$  años de edad

La metformina solo debe considerarse cuando las modificaciones intensivas en el estilo de vida durante 3 a 6 meses no dieron como resultado un control glucémico adecuado.

• La terapia debe iniciarse con una tableta de Glucophage® XR 500 mg una vez al día con la cena.

• Después de 10 a 15 días, se recomienda ajustar la dosis en base a las mediciones de glucosa en sangre (los valores de OGTT y / o FPG y / o HbA1C se encuentran dentro del rango normal). Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

La dosis máxima recomendada es:

**Glucophage® XR 500mg: 4 tabletas (2000 mg) una vez al día con la cena.**

**Glucophage® XR 750mg: 2 tabletas (1500mg) una vez al día con la cena.**

**Glucophage® XR 1000mg: 2 tabletas (2000mg) una vez al día con la cena.**

- **Se recomienda controlar regularmente (cada 3-6 meses) el estado glucémico (valor de OGTT y / o FPG y / o HbA1c), así como los factores de riesgo para evaluar si el tratamiento debe continuarse, modificarse o suspenderse.**

- **También se requiere la decisión de reevaluar la terapia si el paciente posteriormente implementa mejoras en la dieta y / o el ejercicio, o si los cambios en la condición médica permitirán un aumento de ser posible en las intervenciones de estilo de vida.**

**Aplica a Glucophage® XR. Todas las potencias, todas las indicaciones:**

**Pacientes pediátricos**

**En ausencia de datos, no se recomienda usar Glucophage® XR en niños.**

**Pacientes con insuficiencia renal**

**La metformina puede ser utilizada en pacientes con insuficiencia renal moderada, etapa 3, (aclaramiento de creatinina [CrCl] entre 30 y 59 ml/min o velocidad de filtración glomerular estimada (eGFR) entre 30 y 59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) sólo en la ausencia de otras condiciones que puedan aumentar el riesgo de acidosis láctica y con los siguientes ajustes de dosis: La dosis inicial es 500 mg o 750 mg de metformina clorhidrato diarios.**

**La dosis máxima diaria es de 1000 mg. La función renal debe ser monitoreada de cerca:**

- **Cada 3 - 6 meses en los pacientes con aclaramiento de creatinina entre 45 y 59 ml/min o eGFR entre 45 y 59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>**

- **Cada 3 meses en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 44 ml/min o eGFR entre 30 y 44 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.**

**Si el aclaramiento de creatinina o eGFR cae por debajo de 30 ml/min o 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, respectivamente se debe interrumpir el tratamiento con metformina.**

**Adultos Mayores**

Debido a la potencial disminución de la función renal en sujetos de edad avanzada, se recomienda que la dosis de metformina se ajuste en función de la función renal. La evaluación periódica de la función renal es necesario (vea sección 6).

No se ha establecido un beneficio en la reducción del riesgo o retraso del inicio de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes de 75 años en adelante, por lo tanto, no se recomienda el inicio de la metformina en estos pacientes.

#### Combinación con medios de contraste yodados

Se pueden administrar medios de contraste yodados por vía intravenosa en pacientes tratados con metformina con aclaramiento de creatinina mayor o igual a 45 ml/min o eGFR mayor o igual a 45 ml/min/1.73m<sup>2</sup> sin interrupción de metformina antes de la prueba.

Los pacientes que reciben medios de contraste yodados por vía intravenosa con CrCl menor a 45 ml/min o eGFR menor a 45 ml/min/1.73m<sup>2</sup> o que reciben medios de contraste yodados intra-arteriales con un CrCl menor a 60 ml/min o eGFR menor a 60ml/min/1.73m<sup>2</sup> deben dejar de tomar metformina 48 h antes de la prueba. La función renal debe probarse 48h después de la administración de contraste y metformina solamente se debe reiniciar si no se ha deteriorado aún más

#### Nuevas indicaciones:

Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos, particularmente en pacientes con sobrepeso, cuando solo el manejo de la dieta y el ejercicio no resultan en un adecuado control glucémico. Glucophage XR puede ser usado como monoterapia o en combinación con otros agentes antidiabéticos orales o con insulina.

#### Coadyuvante en el síndrome de ovario poliquístico

Reducción de riesgo o retraso en la aparición de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2) en pacientes adultos con sobrepeso, y con Intolerancia a la Glucosa\* y/o Glucemia en ayuno alterada\*, y/o Hemoglobina Glucosilada incrementada \*, que presenten factores de alto riesgo para desarrollar DM 2 y que no hayan mejorado después de haber implementado cambios en el estilo de vida durante 3 a 6 meses.

#### Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

#### Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la metformina clorhidrato / embonato o a alguno de los excipientes.
- Cualquier tipo de acidosis metabólica (tales como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
- Pre-coma diabético.
- Enfermedad (especialmente enfermedad aguda, o empeoramiento de la enfermedad crónica) que puede causar hipoxia tisular, tales como insuficiencia cardíaca congestiva inestable, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente o shock.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina debajo de 30ml/min o eGFR menor a 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>).
- Trastornos agudos que potencialmente puedan alterar la función renal, tales como deshidratación, infección grave o shock.
- Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.

La administración intravascular de materiales de contraste yodados en exámenes de radiodiagnóstico puede conducir a una insuficiencia renal. Esto puede inducir a la acumulación de metformina y puede exponer a la acidosis láctica. Por lo tanto, la metformina debe descontinuarse 48 horas antes de la prueba en pacientes con aclaramiento de creatinina debajo de 45ml/min eGFR por debajo de 45ml/min/1.73m<sup>2</sup> en la administración intravenosa o en pacientes con un aclaramiento de creatinina debajo de 60 ml/min o eGFR por debajo de 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> para la administración intra-arterial.

La metformina no puede reanudarse hasta 48 horas después, y sólo luego de que la función renal haya sido re-evaluada y no se haya deteriorado aún más. La metformina debe suspenderse 48 horas antes de una intervención quirúrgica mayor programada y no puede reanudarse hasta 48 horas después, y sólo después de que la función renal ha sido re-evaluada y se compruebe que no se ha deteriorado.

## Advertencias y precauciones

### Acidosis Láctica

La acidosis láctica es una muy rara pero grave (tiene alta mortalidad en ausencia de tratamiento inmediato) complicación. Factores de riesgo asociados incluyen a la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado, la ingesta excesiva de alcohol, infección severa, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con hipoxia (tales como insuficiencia cardíaca descompensada, infarto agudo de miocardio) o el uso concomitante con medicamentos puede causar acidosis láctica (tales como NRTIs).



Acidosis láctica puede ocurrir debido a acumulación de Metformina. Casos reportados de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina han ocurrido primariamente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal aguda o empeoramiento agudo de la función renal.

Se debe tener especial cuidado a las situaciones donde la función renal se pueda dañar de forma aguda, por ejemplo en caso de deshidratación (diarrea severa o prolongada o vómitos) o cuando se comienza el uso de drogas que puedan dañar agudamente la función renal (tales como antihipertensivos, diuréticos o NSAIDs). En las condiciones agudas listadas, metformina debe ser inmediata y temporalmente discontinuada.

Los siguientes síntomas no específicos pueden ser señales de acidosis láctica: por ejemplo calambres musculares, desórdenes digestivos, dolor abdominal y astenia grave.

### Diagnóstico

La acidosis está caracterizada por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia seguida de coma. El diagnóstico de laboratorio consiste en un pH sanguíneo disminuido (menor a 7.35), niveles de lactato plasmático mayores a de 5 mmol/L, y un aumento en el hiato aniónico y en la relación lactato/piruvato. En caso de acidosis láctica, el paciente debe ser hospitalizado inmediatamente (vea también la sección 10).

Los médicos deben alertar a los pacientes en los riesgos y los síntomas de la acidosis láctica. Los pacientes deben ser instruidos a buscar atención médica y dejar de tomar metformina. Metformina debe ser inmediatamente discontinuada, al menos temporalmente hasta que la situación sea aclarada. La reintroducción de metformina debe ser discutida tomando en cuenta la relación riesgo/beneficio de manera individual así como también la función renal.

### Función renal

Como la metformina se excreta por el riñón, se recomienda que el aclaramiento de creatinina (esto puede ser estimado mediante la creatinina sérica mediante el uso de la fórmula de Cockcroft-Gault) o eGFR se debe determinar antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces:

- Por lo menos anualmente en pacientes con función renal normal,
- Al menos cada 3 a 6 meses en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 45 y 59 ml/min o eGFR, entre 45 y 59 ml/min/1.73m<sup>2</sup> y en sujetos de edad avanzada.

- Por lo menos cada 3 meses en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 44 ml/min o eGFR entre 30 y 44 ml/min/1.73m<sup>2</sup>

En el caso de que el aclaramiento de creatinina esté por debajo de 30 ml/min o eGFR sea menor a 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, respectivamente, metformina está contraindicada. La función renal disminuida es frecuente y asintomática en ancianos. Se requiere precaución especial en situaciones en las que la función renal pueda estar agudamente alterada, por ejemplo, debido a deshidratación (diarrea grave o prolongada o vómitos), o al inicio de un tratamiento con drogas que pueden dañar agudamente la función renal (tales como antihipertensivo, diuréticos o NSAIDs). En las condiciones agudas mencionadas, la metformina debe ser discontinuada inmediata y temporalmente.

En estos casos, también se recomienda comprobar la función renal antes de iniciar el tratamiento con metformina.

#### Función cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un mayor riesgo de hipoxia e insuficiencia renal. En los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, metformina se puede usar con un control regular de la función cardíaca y renal. En los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable, la metformina está contraindicada.

#### Adulto Mayor:

Debido a los datos limitados de eficacia terapéutica en la reducción del riesgo o retraso del inicio de la diabetes tipo 2 en pacientes de 75 años en adelante, no se recomienda el inicio de la metformina en estos pacientes.

#### Otras precauciones

Se recomienda que todos los pacientes que siguen su dieta con una distribución regular de la ingesta de carbohidratos durante el día, y que los pacientes con sobrepeso continúen con su dieta restringida en calorías. Se recomienda que las pruebas de laboratorio habituales para el control de la diabetes, se realicen regularmente.

La metformina sola nunca causa hipoglicemia, aunque se recomienda precaución cuando se usa en combinación con insulina, sulfonilureas o meglitinidas. Las cubiertas externas de las tabletas pueden estar presentes en las heces. Se recomienda que se informe a los pacientes que esto es normal.

#### Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas

La monoterapia con metformina no causa hipoglicemia y por lo tanto no tiene efecto sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, se recomienda que los pacientes sean alertados sobre el riesgo de hipoglicemia cuando metformina se utiliza en combinación con otros agentes antidiabéticos tales como sulfonilureas, insulina o meglitinidas.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

### 3.1.2.6 FOSTER® 100 µg/ 6 µg SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

Expediente : 20010948  
Radicado : 2017175176  
Fecha : 30/11/2017  
Interesado : Amarey Nova Medical S.A

Composición: Cada dosis contiene 0.1mg de Beclometasona Dipropionato Anhidro + 0.006mg de Formoterol Fumarato Dihidrato

Forma farmacéutica: Solución para inhalación

Indicaciones: Indicado Para El Tratamiento Regular Del Asma Crónica, Cuando Conviene Utilizar Una Combinación (Un Corticosteroide Y Un Agonista Beta De Acción Prolongada Inhalados) En Terapia De Mantenimiento.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la beclometasona, al formoterol. Se recomienda reducir la dosis paulatinamente al suspender el medicamento. Hipersensibilidad a la beclometasona, al formoterol. Administrar con precaución a los pacientes con tirotoxicosis, feocromocitoma, diabetes mellitus, hipopotasemia no tratada y cardiomiopatía obstructiva hipertrófica, hipertensión severa, aneurisma u otros trastornos cardiovasculares graves tales como cardiopatía isquémica arritmias o insuficiencia cardiaca severa. Debe tenerse precaución al tratarse pacientes con una prolongación del intervalo QTC. El tratamiento concomitante con derivados xantínicos, esteroides y diuréticos puede potenciar el efecto hipopotasémico, por lo que deben vigilarse las concentraciones séricas de potasio durante el tratamiento del asma severa aguda. Debe evitarse el tratamiento concomitante con el ketoconazol u otros potentes inhibidores de la enzima cyp3a.

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, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017175176
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 2017175176

Nueva dosificación:  
Posología

### ASMA

Foster no está destinado para el tratamiento inicial del asma. La dosis de los componentes de Foster debe ser individualizada y ajustarse a la gravedad de la enfermedad. Esto debe tenerse en cuenta no sólo cuando se inicie el tratamiento con una combinación de fármacos, sino también cuando se ajuste la dosis. Es decir, si un paciente precisa una combinación de dosis distintas a las contenidas en este inhalador combinado, deben prescribirse dosis apropiadas de agonistas  $\beta_2$  y/o corticosteroides en inhaladores separados.

El dipropionato de beclometasona en Foster se caracteriza por una distribución de tamaño de partículas ultrafinas, con lo que su efecto es más potente que el de las formulaciones de dipropionato de beclometasona con una distribución de tamaño de partículas no ultrafinas (100 microgramos de dipropionato de beclometasona ultrafino en Foster equivalen a 250 microgramos de dipropionato de beclometasona en una formulación no ultrafina). Por consiguiente, la dosis diaria total de dipropionato de beclometasona administrada en Foster debe ser inferior a la dosis diaria total de dipropionato de beclometasona administrada en una formulación de dipropionato de beclometasona no ultrafina.

Esto debe tenerse en cuenta cuando un paciente que ha estado recibiendo una formulación no ultrafina de dipropionato de beclometasona se cambie a Foster; la dosis de dipropionato de beclometasona debería ser inferior y deberá ajustarse a las necesidades específicas de cada paciente.

Existen dos formas de tratamiento:

A. Tratamiento de mantenimiento: Foster se utiliza como tratamiento de mantenimiento habitual, y por separado un broncodilatador de acción rápida para su utilización a demanda.

B. Tratamiento de mantenimiento y para el alivio de los síntomas: Foster se utiliza como tratamiento de mantenimiento habitual y a demanda en respuesta a los síntomas de asma.

A. Tratamiento de mantenimiento

Debe aconsejarse a los pacientes que tengan siempre disponible su broncodilatador de acción rápida por separado para su uso como mediación de rescate (a demanda para el alivio de los síntomas).

Recomendaciones posológicas para adultos a partir de los 18 años:  
1–2 inhalaciones, dos veces al día.

La dosis diaria máxima es de 4 inhalaciones.

B. Tratamiento de mantenimiento y para el alivio de los síntomas

Los pacientes utilizarán la dosis de mantenimiento diaria de Foster y además Foster a demanda en respuesta a los síntomas. Debe aconsejarse a los pacientes que tengan siempre disponible su inhalador de Foster para su uso a demanda.

El tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas con Foster debería considerarse especialmente en pacientes:

- Que presenten un control inadecuado del asma y necesiten utilizar su medicación a demanda.
- Que hayan presentado con anterioridad exacerbaciones del asma que hayan requerido atención médica.

En los pacientes que utilicen con frecuencia un número elevado de inhalaciones a demanda de Foster, se necesita realizar una estrecha monitorización de las reacciones adversas relacionadas con la dosis.

Recomendaciones posológicas para adultos a partir de los 18 años:

La dosis de mantenimiento recomendada es 1 inhalación, dos veces al día (una inhalación por la mañana y otra por la noche).

En respuesta a los síntomas, los pacientes realizarán 1 inhalación adicional a demanda. Si los síntomas persisten pasados unos minutos, se realizará otra inhalación adicional.

La dosis diaria máxima es de 8 inhalaciones.

Los pacientes que necesiten usar medicación de rescate frecuentemente a lo largo del día, se les deberá recomendar encarecidamente que acudan a su médico. Su asma debería ser reevaluada y reconsiderarse el tratamiento de mantenimiento.

Recomendaciones posológicas para niños y adolescentes de menos de 18 años:

La seguridad y eficacia de Foster en niños y adolescentes menores de 18 años no ha sido evaluada todavía. No hay datos disponibles con Foster en niños menores de 12 años de edad. Tan solo se dispone de algunos resultados en adolescentes de entre 12 y 17 años de edad. Por consiguiente, Foster no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad hasta que se disponga de más datos.

El médico debe evaluar periódicamente a los pacientes para que la dosis administrada de Foster sea la óptima y sólo se modifique por prescripción médica. Deberá ajustarse la dosis a la mínima necesaria para mantener un control eficaz de los síntomas. Cuando el control de los síntomas se mantenga con la dosis mínima recomendada, el siguiente paso sería probar con un corticosteroide inhalado solo.

Debe advertirse a los pacientes que tomen Foster cada día, incluso en períodos asintomáticos.

#### EPOC

Recomendaciones posológicas para adultos a partir de los 18 años:

2 inhalaciones, dos veces al día.

Grupos especiales de pacientes:

No es necesario ajustar la dosis en ancianos. No se dispone de datos sobre el empleo de Foster en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

#### Forma de administración

Para asegurar la correcta administración del medicamento, el médico u otro profesional sanitario deberán instruir al paciente sobre cómo utilizar el inhalador. El uso correcto del inhalador dosificador en envase a presión es básico para que el tratamiento sea satisfactorio. Debe indicarse al paciente que lea detenidamente el prospecto y que siga las instrucciones de uso proporcionadas en dicho prospecto.

Antes de usar el inhalador por primera vez, o si no se ha usado durante 14 días o más, debe realizarse una descarga al aire para garantizar el correcto funcionamiento del inhalador.

Siempre que sea posible, los pacientes deben estar de pie o sentados en posición erguida al inhalar.

Deben seguirse los pasos que se indican a continuación:

1. Retire el capuchón protector de la boquilla y compruebe que está limpia, es decir, que no haya restos de polvo, suciedad u otras partículas extrañas.
2. Espire tan lenta y profundamente como sea posible.
3. Mantenga el recipiente en posición vertical con el cuerpo hacia arriba y coloque la boquilla entre los labios. No muerda la boquilla.
4. Inspire lenta y profundamente por la boca y justo al empezar a inspirar, presione la parte superior del inhalador para liberar una dosis.
5. Aguante la respiración tanto tiempo como pueda y, finalmente, retire el inhalador de la boca y espire lentamente. No expulse el aire en el inhalador.

En caso de necesitar otra dosis, mantenga el inhalador en posición vertical durante aproximadamente medio minuto y repita los pasos del 2 al 5.  
Tras su uso, vuelva a colocar el capuchón protector.

Importante: no realice los pasos del 2 al 5 demasiado rápido.

Si parte del gas se escapa por la parte superior del inhalador o por la comisura de los labios, debe repetirse el procedimiento desde el paso 2.

En los pacientes con poca fuerza de agarre, les será más fácil sujetar el inhalador con ambas manos. Para ello, es preciso sujetar la parte superior del inhalador con los dos dedos índices y la parte inferior con los dos pulgares.

Los pacientes deben enjuagarse la boca o hacer gárgaras con agua o bien cepillarse los dientes después de realizar la inhalación.

### Limpieza

Debe indicarse a los pacientes que lean detenidamente el prospecto para obtener instrucciones de limpieza. Para la limpieza regular del inhalador, debe retirarse el capuchón protector de la boquilla y limpiar el exterior y el interior de la boquilla con un paño seco. No utilizar agua ni otros líquidos para limpiar la boquilla.

Los pacientes que encuentren dificultad en sincronizar la pulsación del aerosol con la inspiración, pueden utilizar el dispositivo espaciador AeroChamber Plus™ o cualquier dispositivo que el médico recomiende. Para esto deben ser instruidos por su médico, farmacéutico o enfermera en el uso y cuidado apropiados de su inhalador y espaciador y comprobar que la técnica asegura la máxima llegada de fármaco inhalado a los pulmones

### Nuevas indicaciones:

#### ASMA

Foster está indicado para el tratamiento habitual del asma cuando la administración de una combinación (un corticosteroide y un agonista  $\beta$ 2 de acción prolongada por vía inhalatoria) sea apropiada:

- pacientes insuficientemente controlados con corticosteroides inhalados y agonistas  $\beta$ 2 de acción corta administrados "a demanda"
- pacientes adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados y agonistas  $\beta$ 2 de acción prolongada

#### EPOC

Tratamiento sintomático de pacientes con EPOC grave (FEV1 < 50% del valor teórico) y un historial de exacerbaciones repetidas, que presentan síntomas significativos a pesar del tratamiento habitual con broncodilatadores de acción prolongada.

### Nuevas contraindicaciones, recauciones y advertencias:

### Contraindicaciones

Hipersensibilidad al dipropionato de beclometasona, al fumarato de formoterol dihidrato o a alguno de los excipientes

### Advertencias y precauciones especiales de empleo

Foster debe utilizarse con precaución (lo que puede incluir un seguimiento estricto) en pacientes con arritmias cardíacas, especialmente con bloqueo auriculoventricular de tercer grado y taquiarritmias (latido cardíaco irregular y/o acelerado), estenosis aórtica subvalvular idiopática, miocardiopatía hipertrófica obstructiva, cardiopatía grave, especialmente infarto agudo de miocardio, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, vasculopatías oclusivas, especialmente arterioesclerosis, hipertensión arterial y aneurisma.

También debe tenerse precaución al tratar a pacientes con prolongación del intervalo QTc conocida o sospechada, ya sea ésta congénita o inducida por fármacos (QTc > 0,44 segundos). El propio formoterol puede inducir la prolongación del intervalo QTc.

También se requiere precaución al utilizar Foster en pacientes con tirotoxicosis, diabetes mellitus, feocromocitoma e hipopotasemia no tratada.

El tratamiento con agonistas  $\beta_2$  puede producir una hipopotasemia potencialmente grave. Se recomienda especial precaución en casos de asma grave, ya que este efecto puede potenciarse con la hipoxia. La hipopotasemia también puede verse potenciada por el tratamiento concomitante con otros medicamentos que pueden inducir hipopotasemia, como derivados de xantina, esteroides y diuréticos (ver sección 4.5). También se recomienda precaución en caso de asma inestable cuando se utilicen varios broncodilatadores como medicación de rescate. En estos casos se recomienda controlar los niveles séricos de potasio.

La inhalación de formoterol puede provocar un aumento de la glucemia. Por lo tanto, en pacientes con diabetes este parámetro debe controlarse de forma estricta.

Si se planea aplicar anestesia con agentes halogenados, es preciso garantizar que Foster no se haya administrado durante por lo menos las 12 horas previas al inicio de la anestesia, ya que existe riesgo de arritmias cardíacas.

Al igual que con todos los medicamentos inhalados que contienen corticosteroides, Foster debe administrarse con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar latente o activa e infecciones fúngicas o víricas de las vías respiratorias.



Se recomienda no interrumpir bruscamente el tratamiento con Foster.

Los pacientes deben consultar con su médico si consideran que el tratamiento no es eficaz. El incremento del uso de broncodilatadores de rescate indica un empeoramiento de la enfermedad subyacente y obliga a reevaluar el tratamiento del asma. Un deterioro repentino y progresivo en el control del asma o EPOC supone una amenaza potencial para la vida, por lo que el paciente debe buscar atención médica urgente. En estos casos debe considerarse la necesidad de aumentar el tratamiento con corticosteroides, ya sean inhalados o por vía oral, o de administrar un tratamiento antibiótico en caso de que se sospeche una infección.

Los pacientes no deben iniciar el tratamiento con Foster durante una exacerbación o un empeoramiento significativo o agudo del asma. Durante el tratamiento con Foster pueden producirse acontecimientos adversos graves relacionados con el asma y exacerbaciones. Los pacientes deben continuar con el tratamiento, si bien deben solicitar asistencia médica en caso de que los síntomas del asma sigan incontrolados o empeoren tras iniciar el tratamiento con Foster.

Tal como sucede con otros tratamientos por vía inhalatoria, se puede producir un broncoespasmo paradójico con aumento de las sibilancias y disnea inmediatamente después de la inhalación. Estos síntomas deben tratarse de inmediato con un broncodilatador inhalado de acción rápida. En tal caso, debe interrumpirse el tratamiento con Foster, examinar al paciente e instaurar, si es necesario, un tratamiento alternativo.

Foster no debe utilizarse como tratamiento de primera elección para el asma.

Para el tratamiento de los ataques agudos de asma, debe aconsejarse a los pacientes que tengan siempre disponible su broncodilatador de acción rápida, tanto para pacientes que usan Foster como terapia de mantenimiento y para el alivio de los síntomas, como para los pacientes que usan Foster como terapia de mantenimiento.

Debe recordarse a los pacientes que utilicen Foster a diario a las dosis prescritas, incluso en períodos asintomáticos. Las inhalaciones de Foster para el alivio de los síntomas deben realizarse en respuesta a los síntomas de asma pero no como un uso preventivo habitual, por ejemplo antes del ejercicio. Para estos casos, se deberá considerar el uso de un broncodilatador de acción rápida por separado.

Una vez los síntomas del asma estén controlados, debe considerarse la reducción gradual de la dosis de Foster. Es importante que los pacientes se sometan a revisiones periódicas conforme vayan reduciendo el tratamiento. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz de Foster.

Cualquier corticosteroide inhalado puede producir efectos sistémicos, especialmente si se prescriben dosis elevadas durante largos períodos de tiempo. La probabilidad de que estos efectos aparezcan es mucho menor con los corticosteroides inhalados que con los corticosteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión de la función suprarrenal, disminución de la densidad mineral ósea, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, cataratas y glaucoma y más raramente, distintos efectos psicológicos o de comportamiento incluyendo hiperactividad psicomotora, desórdenes del sueño, ansiedad, depresión o agresión (especialmente en niños).

Por lo tanto, es importante que el paciente se someta a revisiones periódicas y que se reduzca la dosis de corticosteroides inhalados a la dosis mínima que permita mantener un control eficaz del asma.

Los resultados farmacocinéticos a dosis única han demostrado que el uso de Foster con el dispositivo espaciador AeroChamber Plus™ en comparación con el uso del inhalador estándar, no incrementa la exposición total sistémica de formoterol y reduce la exposición total sistémica de beclometasona-17-monopropionato, mientras que hay un incremento del dipropionato de beclometasona inalterado que llega a circulación sistémica desde el pulmón; sin embargo, como la exposición total sistémica del dipropionato de beclometasona más su metabolito activo no cambia, no hay un riesgo superior de efectos sistémicos cuando se usa Foster con el citado dispositivo espaciador.

El tratamiento prolongado de pacientes con dosis elevadas de corticosteroides inhalados puede dar lugar a supresión de la función suprarrenal y crisis suprarrenales agudas. Los niños menores de 16 años que usen dosis de dipropionato de beclometasona superiores a las recomendadas pueden ser especialmente vulnerables. Los traumatismos, las intervenciones quirúrgicas, las infecciones o cualquier reducción brusca de la dosis constituyen situaciones que potencialmente podrían desencadenar una crisis suprarrenal aguda. Los síntomas que aparecen son normalmente imprecisos y pueden incluir anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, cansancio, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, hipotensión, nivel bajo de consciencia, hipoglucemia y convulsiones. Durante períodos de estrés o cirugía programada debe considerarse la administración adicional de corticosteroides por vía sistémica.

Debe tenerse precaución cuando se cambie a una pauta con Foster especialmente si se sospecha insuficiencia suprarrenal como consecuencia de la administración previa de corticosteroides sistémicos.

Los pacientes que han recibido corticosteroides orales y pasan a la pauta por inhalación continúan en riesgo de sufrir insuficiencia suprarrenal durante un tiempo

considerable. En una situación similar de riesgo se encuentran los pacientes que en el pasado hayan recibido dosis elevadas de corticosteroides como medicación de urgencia, o que hayan recibido tratamiento prolongado con dosis elevadas de corticosteroides inhalados. Esta posibilidad residual de insuficiencia deberá tenerse siempre en cuenta en situaciones de emergencia y programadas con probabilidad de producir estrés, por lo que se considerará la instauración de un tratamiento con corticosteroides apropiado. El grado de insuficiencia suprarrenal puede requerir el consejo de un especialista antes de programar una intervención quirúrgica.

#### Neumonía en pacientes con EPOC

Se ha observado un aumento en la incidencia de neumonía, incluyendo neumonía que requiere hospitalización, en pacientes con EPOC que reciben corticoides inhalados. Existe alguna evidencia de un mayor riesgo de neumonía con el aumento de la dosis de esteroides, pero esto no ha sido demostrado de manera concluyente en todos los estudios.

No hay evidencia clínica concluyente de diferencias intra-clase en la magnitud del riesgo de neumonía entre los corticoides inhalados.

Los médicos deben permanecer vigilantes ante el posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de estas infecciones se superponen con los síntomas de exacerbación de la EPOC.

Los factores de riesgo de neumonía en pacientes con EPOC incluyen el tabaquismo habitual, pacientes de edad avanzada, bajo índice de masa corporal (IMC) y EPOC grave.

Debe advertirse a los pacientes que Foster contiene una pequeña cantidad de etanol (aproximadamente 7 mg por pulsación); sin embargo, a dosis normales la cantidad de etanol es insignificante y no supone un riesgo para los pacientes.

Debe indicarse a los pacientes que se enjuaguen la boca o hagan gárgaras con agua o bien que se cepillen los dientes después de cada inhalación a fin de minimizar el riesgo de infección orofaríngea por candidas

#### Nuevas reacciones adversas:

Puesto que Foster contiene dipropionato de beclometasona y fumarato de formoterol dihidrato, es de esperar que aparezcan reacciones adversas de naturaleza y gravedad similares a las atribuidas a cada uno de los compuestos. No se han observado reacciones adversas adicionales tras la administración simultánea de los dos compuestos.

Las reacciones adversas que se han asociado con la combinación en dosis fijas de dipropionato de beclometasona y formoterol (Foster) y con los agentes por separado se indican a continuación, según la clasificación de órganos del sistema. Las diferentes frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  y  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  y  $< 1/1.000$ ) y muy raras ( $\leq 1/10.000$ ).

Las reacciones adversas frecuentes y poco frecuentes se obtuvieron a partir de los datos de ensayos clínicos en pacientes asmáticos y con EPOC.

Clasificación de órganos del sistema	Reacción adversa	Frecuencias
Infecciones e infestaciones	Faringitis, candidiasis oral, neumonía (en pacientes con EPOC)	Frecuentes
	Gripe, infección fúngica oral, candidiasis faríngea y esofágica, candidiasis vaginal, gastroenteritis, sinusitis, rinitis	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Granulocitopenia	Poco frecuentes
	Trombocitopenia	Muy raras
Trastornos del sistema inmunológico	Dermatitis alérgica	Poco frecuentes
	Reacciones de hipersensibilidad, como eritema, edema labial, facial, ocular y faríngeo	Muy raras
Trastornos endocrinos	Supresión de la función suprarrenal	Muy raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia, hiperglucemia	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Inquietud	Poco frecuentes
	Hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión, agresión, trastornos del comportamiento (especialmente en niños)	Desconocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuentes
	Temblores, mareo	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Glaucoma, cataratas	Muy raras

Trastornos del oído y del laberinto	Salpingitis de oído	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Palpitaciones, electrocardiograma con intervalo QT corregido prolongado, alteraciones electrocardiográficas, taquicardia, taquiarritmia, fibrilación auricular*	Poco frecuentes
	Extrasístoles ventriculares, angina de pecho	Raras
Trastornos vasculares	Hiperemia, rubor	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disfonía	Frecuentes
	Rinitis, tos, tos productiva, irritación de garganta, crisis asmáticas	Poco frecuentes
	Broncoespasmo paradójico	Raras
	Disnea, exacerbación asmática	Muy raras
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, sequedad de boca, dispepsia, disfagia, sensación de quemazón en los labios, náuseas, disgeusia	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, exantema, hiperhidrosis, urticaria	Poco frecuentes
	Edema angioneurótico	Raras
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares, mialgia	Poco frecuentes
	Retraso del crecimiento en niños y adolescentes	Muy raras
Trastornos renales y urinarios	Nefritis	Raras
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico	Muy raras
Exploraciones complementarias	Aumento de proteína C reactiva, aumento del recuento de plaquetas, aumento de los ácidos grasos libres, aumento de insulina en sangre, aumento de cuerpos cetónicos en sangre, descenso de cortisol en sangre*	Poco frecuentes
	Aumento de la presión arterial, descenso de la presión arterial	Raras
	Disminución de la densidad mineral ósea	Muy raras
Clasificación de órganos del sistema	Reacción adversa	Frecuencias
Infecciones e infestaciones	Faringitis, candidiasis oral, neumonía (en pacientes con EPOC)	Frecuentes
	Gripe, infección fúngica oral, candidiasis faríngea y esofágica, candidiasis vaginal, gastroenteritis, sinusitis, rinitis	Poco frecuentes

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Granulocitopenia	Poco frecuentes
	Trombocitopenia	Muy raras
Trastornos del sistema inmunológico	Dermatitis alérgica	Poco frecuentes
	Reacciones de hipersensibilidad, como eritema, edema labial, facial, ocular y faríngeo	Muy raras
Trastornos endocrinos	Supresión de la función suprarrenal	Muy raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia, hiperglucemia	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Inquietud	Poco frecuentes
	Hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión, agresión, trastornos del comportamiento (especialmente en niños)	Desconocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuentes
	Temblores, mareo	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Glaucoma, cataratas	Muy raras
Trastornos del oído y del laberinto	Salpingitis de oído	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Palpitaciones, electrocardiograma con intervalo QT corregido prolongado, alteraciones electrocardiográficas, taquicardia, taquiarritmia, fibrilación auricular*	Poco frecuentes
	Extrasístoles ventriculares, angina de pecho	Raras
Trastornos vasculares	Hiperemia, rubor	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disfonía	Frecuentes
	Rinitis, tos, tos productiva, irritación de garganta, crisis asmáticas	Poco frecuentes
	Broncoespasmo paradójico	Raras
	Disnea, exacerbación asmática	Muy raras
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, sequedad de boca, dispepsia, disfagia, sensación de quemazón en los labios, náuseas, disgeusia	Poco frecuentes

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, exantema, hiperhidrosis, urticaria	Poco frecuentes
	Edema angioneurótico	Raras
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares, mialgia	Poco frecuentes
	Retraso del crecimiento en niños y adolescentes	Muy raras
Trastornos renales y urinarios	Nefritis	Raras
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico	Muy raras
Exploraciones complementarias	Aumento de proteína C reactiva, aumento del recuento de plaquetas, aumento de los ácidos grasos libres, aumento de insulina en sangre, aumento de cuerpos cetónicos en sangre, descenso de cortisol en sangre*	Poco frecuentes
	Aumento de la presión arterial, descenso de la presión arterial	Raras
	Disminución de la densidad mineral ósea	Muy raras

\*En un ensayo clínico pivotal en pacientes con EPOC, se recogió un caso no grave de neumonía en un paciente tratado con Foster. Otras reacciones adversas que se observaron con Foster en ensayos clínicos de EPOC fueron: descenso del cortisol plasmático y fibrilación auricular.

Al igual que sucede con otros tratamientos administrados por vía inhalatoria, puede aparecer broncoespasmo paradójico.

Entre las reacciones adversas observadas, las que normalmente se atribuyen a formoterol son:  
 hipopotasemia, cefalea, temblores, palpitaciones, tos, espasmos musculares y prolongación del intervalo QTc.

Las reacciones adversas habitualmente asociadas con la administración de dipropionato de beclometasona son:  
 Infecciones fúngicas orales, candidiasis oral, disfonía e irritación de garganta.  
 La disfonía y la candidiasis pueden aliviarse con gárgaras o el enjuague de la boca con agua, o bien mediante el cepillado de los dientes después de utilizar el producto. La candidiasis sintomática puede tratarse con antifúngicos tópicos, sin necesidad de interrumpir el tratamiento con Foster.

Los corticosteroides inhalados (p. ej., dipropionato de beclometasona) pueden producir efectos sistémicos, sobre todo si se administran a dosis elevadas durante períodos de tiempo prolongados. Dichos efectos pueden incluir supresión de la

función suprarrenal, disminución de la densidad mineral ósea, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, cataratas y glaucoma.

También pueden producirse reacciones de hipersensibilidad como exantema, urticaria, prurito, eritema y edema ocular, facial, labial y faríngeo.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

**Nueva dosificación:**

#### Posología

#### ASMA

Foster no está destinado para el tratamiento inicial del asma. La dosis de los componentes de Foster debe ser individualizada y ajustarse a la gravedad de la enfermedad. Esto debe tenerse en cuenta no sólo cuando se inicie el tratamiento con una combinación de fármacos, sino también cuando se ajuste la dosis. Es decir, si un paciente precisa una combinación de dosis distintas a las contenidas en este inhalador combinado, deben prescribirse dosis apropiadas de agonistas  $\beta_2$  y/o corticosteroides en inhaladores separados.

El dipropionato de beclometasona en Foster se caracteriza por una distribución de tamaño de partículas extrafinas, con lo que su efecto es más potente que el de las formulaciones de dipropionato de beclometasona con una distribución de tamaño de partículas no extrafinas (100 microgramos de dipropionato de beclometasona extrafino en Foster equivalen a 250 microgramos de dipropionato de beclometasona en una formulación no extrafina). Por consiguiente, la dosis diaria total de dipropionato de beclometasona administrada en Foster debe ser inferior a la dosis diaria total de dipropionato de beclometasona administrada en una formulación de dipropionato de beclometasona no extrafina.



Esto debe tenerse en cuenta cuando un paciente que ha estado recibiendo una formulación no extrafina de dipropionato de beclometasona se cambie a Foster; la dosis de dipropionato de beclometasona debería ser inferior y deberá ajustarse a las necesidades específicas de cada paciente.

Existen dos formas de tratamiento:

A. Tratamiento de mantenimiento: Foster se utiliza como tratamiento de mantenimiento habitual, y por separado un broncodilatador de acción rápida para su utilización a demanda.

B. Tratamiento de mantenimiento y para el alivio de los síntomas: Foster se utiliza como tratamiento de mantenimiento habitual en pacientes con asma que tienen tratamiento de mantenimiento con los dos principios activos por separado

A. Tratamiento de mantenimiento

Debe aconsejarse a los pacientes que tengan siempre disponible su broncodilatador de acción rápida por separado para su uso como mediación de rescate (a demanda para el alivio de los síntomas).

Recomendaciones posológicas para adultos a partir de los 18 años:

1–2 inhalaciones, dos veces al día.

La dosis diaria máxima es de 4 inhalaciones.

B. Tratamiento de mantenimiento y para el alivio de los síntomas

Los pacientes utilizarán la dosis de mantenimiento diaria de Foster y además Foster a demanda en respuesta a los síntomas. Debe aconsejarse a los pacientes que tengan siempre disponible su inhalador de Foster para su uso a demanda.

El tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas con Foster debería considerarse especialmente en pacientes:

- Que presenten un control inadecuado del asma y necesiten utilizar su medicación a demanda.
- Que hayan presentado con anterioridad exacerbaciones del asma que hayan requerido atención médica.

En los pacientes que utilicen con frecuencia un número elevado de inhalaciones a demanda de Foster, se necesita realizar una estrecha monitorización de las reacciones adversas relacionadas con la dosis.

Recomendaciones posológicas para adultos a partir de los 18 años:

La dosis de mantenimiento recomendada es 1 inhalación, dos veces al día (una inhalación por la mañana y otra por la noche).

En respuesta a los síntomas, los pacientes realizarán 1 inhalación adicional a demanda. Si los síntomas persisten pasados unos minutos, se realizará otra inhalación adicional.

La dosis diaria máxima es de 8 inhalaciones.

Los pacientes que necesiten usar medicación de rescate frecuentemente a lo largo del día, se les deberá recomendar encarecidamente que acudan a su médico. Su asma debería ser reevaluada y reconsiderarse el tratamiento de mantenimiento.

**Recomendaciones posológicas para niños y adolescentes de menos de 18 años:**

La seguridad y eficacia de Foster en niños y adolescentes menores de 18 años no ha sido evaluada todavía. No hay datos disponibles con Foster en niños menores de 12 años de edad. Tan solo se dispone de algunos resultados en adolescentes de entre 12 y 17 años de edad.. Por consiguiente, Foster no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad hasta que se disponga de más datos.

El médico debe evaluar periódicamente a los pacientes para que la dosis administrada de Foster sea la óptima y sólo se modifique por prescripción médica. Deberá ajustarse la dosis a la mínima necesaria para mantener un control eficaz de los síntomas. Cuando el control de los síntomas se mantenga con la dosis mínima recomendada, el siguiente paso sería probar con un corticosteroide inhalado solo.

Debe advertirse a los pacientes que tomen Foster cada día, incluso en períodos asintomáticos.

**EPOC**

**Recomendaciones posológicas para adultos a partir de los 18 años:**

**2 inhalaciones, dos veces al día.**

**Grupos especiales de pacientes:**

No es necesario ajustar la dosis en ancianos. No se dispone de datos sobre el empleo de Foster en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

**Forma de administración**

Para asegurar la correcta administración del medicamento, el médico u otro profesional sanitario deberán instruir al paciente sobre cómo utilizar el inhalador. El uso correcto del inhalador dosificador en envase a presión es básico para que el tratamiento sea satisfactorio. Debe indicarse al paciente

que lea detenidamente el prospecto y que siga las instrucciones de uso proporcionadas en dicho prospecto.

Antes de usar el inhalador por primera vez, o si no se ha usado durante 14 días o más, debe realizarse una descarga al aire para garantizar el correcto funcionamiento del inhalador.

Siempre que sea posible, los pacientes deben estar de pie o sentados en posición erguida al inhalar.

Deben seguirse los pasos que se indican a continuación:

1. Retire el capuchón protector de la boquilla y compruebe que está limpia, es decir, que no haya restos de polvo, suciedad u otras partículas extrañas.
  2. Espire tan lenta y profundamente como sea posible.
  3. Mantenga el recipiente en posición vertical con el cuerpo hacia arriba y coloque la boquilla entre los labios. No muerda la boquilla.
  4. Inspire lenta y profundamente por la boca y justo al empezar a inspirar, presione la parte superior del inhalador para liberar una dosis.
  5. Aguante la respiración tanto tiempo como pueda y, finalmente, retire el inhalador de la boca y espire lentamente. No expulse el aire en el inhalador.
- En caso de necesitar otra dosis, mantenga el inhalador en posición vertical durante aproximadamente medio minuto y repita los pasos del 2 al 5. Tras su uso, vuelva a colocar el capuchón protector.

**Importante:** no realice los pasos del 2 al 5 demasiado rápido.

Si parte del gas se escapa por la parte superior del inhalador o por la comisura de los labios, debe repetirse el procedimiento desde el paso 2.

En los pacientes con poca fuerza de agarre, les será más fácil sujetar el inhalador con ambas manos. Para ello, es preciso sujetar la parte superior del inhalador con los dos dedos índices y la parte inferior con los dos pulgares.

Los pacientes deben enjuagarse la boca o hacer gárgaras con agua o bien cepillarse los dientes después de realizar la inhalación.

### Limpieza

Debe indicarse a los pacientes que lean detenidamente el prospecto para obtener instrucciones de limpieza. Para la limpieza regular del inhalador, debe retirarse el capuchón protector de la boquilla y limpiar el exterior y el interior de la boquilla con un paño seco. No utilizar agua ni otros líquidos para limpiar la boquilla.

Los pacientes que encuentren dificultad en sincronizar la pulsación del aerosol con la inspiración, pueden utilizar el dispositivo espaciador

**AeroChamber Plus™ o cualquier dispositivo que el médico recomiende. Para esto deben ser instruidos por su médico, farmacéutico o enfermera en el uso y cuidado apropiados de su inhalador y espaciador y comprobar que la técnica asegura la máxima llegada de fármaco inhalado a los pulmones**

#### **Nuevas indicaciones:**

##### **ASMA**

**Foster está indicado para el tratamiento habitual del asma cuando la administración de una combinación (un corticosteroide y un agonista  $\beta$ 2 de acción prolongada por vía inhalatoria) sea apropiada:**

- **pacientes insuficientemente controlados con corticosteroides inhalados y agonistas  $\beta$ 2 de acción corta administrados "a demanda"**
- **pacientes adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados y agonistas  $\beta$ 2 de acción prolongada**

##### **EPOC**

**Tratamiento sintomático de pacientes con EPOC grave (FEV1 < 50% del valor teórico) y un historial de exacerbaciones repetidas, que presentan síntomas significativos a pesar del tratamiento habitual con broncodilatadores de acción prolongada.**

#### **Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:**

##### **Contraindicaciones**

**Hipersensibilidad al dipropionato de beclometasona, al fumarato de formoterol dihidrato o a alguno de los excipientes**

##### **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

**Foster debe utilizarse con precaución (lo que puede incluir un seguimiento estricto) en pacientes con arritmias cardíacas, especialmente con bloqueo auriculoventricular de tercer grado y taquiarritmias (latido cardíaco irregular y/o acelerado), estenosis aórtica subvalvular idiopática, miocardiopatía hipertrófica obstructiva, cardiopatía grave, especialmente infarto agudo de miocardio, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, vasculopatías oclusivas, especialmente arterioesclerosis, hipertensión arterial y aneurisma.**

**También debe tenerse precaución al tratar a pacientes con prolongación del intervalo QTc conocida o sospechada, ya sea ésta congénita o inducida por fármacos (QTc > 0,44 segundos). El propio formoterol puede inducir la prolongación del intervalo QTc.**

**También se requiere precaución al utilizar Foster en pacientes con tirotoxicosis, diabetes mellitus, feocromocitoma e hipopotasemia no tratada.**

El tratamiento con agonistas  $\beta_2$  puede producir una hipopotasemia potencialmente grave. Se recomienda especial precaución en casos de asma grave, ya que este efecto puede potenciarse con la hipoxia. La hipopotasemia también puede verse potenciada por el tratamiento concomitante con otros medicamentos que pueden inducir hipopotasemia, como derivados de xantina, esteroides y diuréticos. También se recomienda precaución en caso de asma inestable cuando se utilicen varios broncodilatadores como medicación de rescate. En estos casos se recomienda controlar los niveles séricos de potasio.

La inhalación de formoterol puede provocar un aumento de la glucemia. Por lo tanto, en pacientes con diabetes este parámetro debe controlarse de forma estricta.

Si se planea aplicar anestesia con agentes halogenados, es preciso garantizar que Foster no se haya administrado durante por lo menos las 12 horas previas al inicio de la anestesia, ya que existe riesgo de arritmias cardíacas.

Al igual que con todos los medicamentos inhalados que contienen corticosteroides, Foster debe administrarse con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar latente o activa e infecciones fúngicas o víricas de las vías respiratorias.

Se recomienda no interrumpir bruscamente el tratamiento con Foster.

Los pacientes deben consultar con su médico si consideran que el tratamiento no es eficaz. El incremento del uso de broncodilatadores de rescate indica un empeoramiento de la enfermedad subyacente y obliga a reevaluar el tratamiento del asma. Un deterioro repentino y progresivo en el control del asma o EPOC supone una amenaza potencial para la vida, por lo que el paciente debe buscar atención médica urgente. En estos casos debe considerarse la necesidad de aumentar el tratamiento con corticosteroides, ya sean inhalados o por vía oral, o de administrar un tratamiento antibiótico en caso de que se sospeche una infección.

Los pacientes no deben iniciar el tratamiento con Foster durante una exacerbación o un empeoramiento significativo o agudo del asma. Durante el tratamiento con Foster pueden producirse acontecimientos adversos graves relacionados con el asma y exacerbaciones. Los pacientes deben continuar con el tratamiento, si bien deben solicitar asistencia médica en caso de que

los síntomas del asma sigan incontrolados o empeoren tras iniciar el tratamiento con Foster.

Tal como sucede con otros tratamientos por vía inhalatoria, se puede producir un broncoespasmo paradójico con aumento de las sibilancias y disnea inmediatamente después de la inhalación. Estos síntomas deben tratarse de inmediato con un broncodilatador inhalado de acción rápida. En tal caso, debe interrumpirse el tratamiento con Foster, examinar al paciente e instaurar, si es necesario, un tratamiento alternativo.

Foster no debe utilizarse como tratamiento de primera elección para el asma.

Para el tratamiento de los ataques agudos de asma, debe aconsejarse a los pacientes que tengan siempre disponible su broncodilatador de acción rápida, tanto para pacientes que usan Foster como terapia de mantenimiento y para el alivio de los síntomas, como para los pacientes que usan Foster como terapia de mantenimiento.

Debe recordarse a los pacientes que utilicen Foster a diario a las dosis prescritas, incluso en períodos asintomáticos. Las inhalaciones de Foster para el alivio de los síntomas deben realizarse en respuesta a los síntomas de asma pero no como un uso preventivo habitual, por ejemplo antes del ejercicio. Para estos casos, se deberá considerar el uso de un broncodilatador de acción rápida por separado.

Una vez los síntomas del asma estén controlados, debe considerarse la reducción gradual de la dosis de Foster. Es importante que los pacientes se sometan a revisiones periódicas conforme vayan reduciendo el tratamiento. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz de Foster.

Cualquier corticosteroide inhalado puede producir efectos sistémicos, especialmente si se prescriben dosis elevadas durante largos períodos de tiempo. La probabilidad de que estos efectos aparezcan es mucho menor con los corticosteroides inhalados que con los corticosteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión de la función suprarrenal, disminución de la densidad mineral ósea, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, cataratas y glaucoma y más raramente, distintos efectos psicológicos o de comportamiento incluyendo hiperactividad psicomotora, desórdenes del sueño, ansiedad, depresión o agresión (especialmente en niños).

Por lo tanto, es importante que el paciente se someta a revisiones periódicas y que se reduzca la dosis de corticosteroides inhalados a la dosis mínima que permita mantener un control eficaz del asma.

Los resultados farmacocinéticos a dosis única han demostrado que el uso de Foster con el dispositivo espaciador AeroChamber Plus™ en comparación con el uso del inhalador estándar, no incrementa la exposición total sistémica de formoterol y reduce la exposición total sistémica de beclometasona-17-monopropionato, mientras que hay un incremento del dipropionato de beclometasona inalterado que llega a circulación sistémica desde el pulmón; sin embargo, como la exposición total sistémica del dipropionato de beclometasona más su metabolito activo no cambia, no hay un riesgo superior de efectos sistémicos cuando se usa Foster con el citado dispositivo espaciador.

El tratamiento prolongado de pacientes con dosis elevadas de corticosteroides inhalados puede dar lugar a supresión de la función suprarrenal y crisis suprarrenales agudas. Los niños menores de 16 años que usen dosis de dipropionato de beclometasona superiores a las recomendadas pueden ser especialmente vulnerables. Los traumatismos, las intervenciones quirúrgicas, las infecciones o cualquier reducción brusca de la dosis constituyen situaciones que potencialmente podrían desencadenar una crisis suprarrenal aguda. Los síntomas que aparecen son normalmente imprecisos y pueden incluir anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, cansancio, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, hipotensión, nivel bajo de consciencia, hipoglucemia y convulsiones. Durante períodos de estrés o cirugía programada debe considerarse la administración adicional de corticosteroides por vía sistémica.

Debe tenerse precaución cuando se cambie a una pauta con Foster especialmente si se sospecha insuficiencia suprarrenal como consecuencia de la administración previa de corticosteroides sistémicos.

Los pacientes que han recibido corticosteroides orales y pasan a la pauta por inhalación continúan en riesgo de sufrir insuficiencia suprarrenal durante un tiempo considerable. En una situación similar de riesgo se encuentran los pacientes que en el pasado hayan recibido dosis elevadas de corticosteroides como medicación de urgencia, o que hayan recibido tratamiento prolongado con dosis elevadas de corticosteroides inhalados. Esta posibilidad residual de insuficiencia deberá tenerse siempre en cuenta en situaciones de emergencia y programadas con probabilidad de producir estrés, por lo que se considerará la instauración de un tratamiento con corticosteroides apropiado. El grado de insuficiencia suprarrenal puede requerir el consejo de un especialista antes de programar una intervención quirúrgica.

## Neumonía en pacientes con EPOC

Se ha observado un aumento en la incidencia de neumonía, incluyendo neumonía que requiere hospitalización, en pacientes con EPOC que reciben corticoides inhalados. Existe alguna evidencia de un mayor riesgo de neumonía con el aumento de la dosis de esteroides, pero esto no ha sido demostrado de manera concluyente en todos los estudios.

No hay evidencia clínica concluyente de diferencias intra-clase en la magnitud del riesgo de neumonía entre los corticoides inhalados.

Los médicos deben permanecer vigilantes ante el posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de estas infecciones se superponen con los síntomas de exacerbación de la EPOC.

Los factores de riesgo de neumonía en pacientes con EPOC incluyen el tabaquismo habitual, pacientes de edad avanzada, bajo índice de masa corporal (IMC) y EPOC grave.

Debe advertirse a los pacientes que Foster contiene una pequeña cantidad de etanol (aproximadamente 7 mg por pulsación); sin embargo, a dosis normales la cantidad de etanol es insignificante y no supone un riesgo para los pacientes.

Debe indicarse a los pacientes que se enjuaguen la boca o hagan gárgaras con agua o bien que se cepillen los dientes después de cada inhalación a fin de minimizar el riesgo de infección orofaríngea por candidas

**Nuevas reacciones adversas:**

Puesto que Foster contiene dipropionato de beclometasona y fumarato de formoterol dihidrato, es de esperar que aparezcan reacciones adversas de naturaleza y gravedad similares a las atribuidas a cada uno de los compuestos. No se han observado reacciones adversas adicionales tras la administración simultánea de los dos compuestos.

Las reacciones adversas que se han asociado con la combinación en dosis fijas de dipropionato de beclometasona y formoterol (Foster) y con los agentes por separado se indican a continuación, según la clasificación de órganos del sistema. Las diferentes frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  y  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  y  $< 1/1.000$ ) y muy raras ( $\leq 1/10.000$ ).

Las reacciones adversas frecuentes y poco frecuentes se obtuvieron a partir de los datos de ensayos clínicos en pacientes asmáticos y con EPOC.



Clasificación de órganos del sistema	Reacción adversa	Frecuencias
Infecciones e infestaciones	Faringitis, candidiasis oral, neumonía (en pacientes con EPOC)	Frecuentes
	Gripe, infección fúngica oral, candidiasis faríngea y esofágica, candidiasis vaginal, gastroenteritis, sinusitis, rinitis	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Granulocitopenia	Poco frecuentes
	Trombocitopenia	Muy raras
Trastornos del sistema inmunológico	Dermatitis alérgica	Poco frecuentes
	Reacciones de hipersensibilidad, como eritema, edema labial, facial, ocular y faríngeo	Muy raras
Trastornos endocrinos	Supresión de la función suprarrenal	Muy raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia, hiperglucemia	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Inquietud	Poco frecuentes
	Hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión, agresión, trastornos del comportamiento (especialmente en niños)	Desconocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuentes
	Temblores, mareo	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Glaucoma, cataratas	Muy raras
Trastornos del oído y del laberinto	Salpingitis de oído	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Palpitaciones, electrocardiograma con intervalo QT corregido prolongado, alteraciones electrocardiográficas, taquicardia, taquiarritmia, fibrilación auricular*	Poco frecuentes
	Extrasístoles ventriculares, angina de pecho	Raras
Trastornos vasculares	Hiperemia, rubor	Poco

		<b>frecuentes</b>
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	<b>Disfonía</b>	<b>Frecuentes</b>
	<b>Rinitis, tos, tos productiva, irritación de garganta, crisis asmáticas</b>	<b>Poco frecuentes</b>
	<b>Broncoespasmo paradójico</b>	<b>Raras</b>
	<b>Disnea, exacerbación asmática</b>	<b>Muy raras</b>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	<b>Diarrea, sequedad de boca, dispepsia, disfagia, sensación de quemazón en los labios, náuseas, disgeusia</b>	<b>Poco frecuentes</b>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	<b>Prurito, exantema, hiperhidrosis, urticaria</b>	<b>Poco frecuentes</b>
	<b>Edema angioneurótico</b>	<b>Raras</b>
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	<b>Espasmos musculares, mialgia</b>	<b>Poco frecuentes</b>
	<b>Retraso del crecimiento en niños y adolescentes</b>	<b>Muy raras</b>
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	<b>Nefritis</b>	<b>Raras</b>
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	<b>Edema periférico</b>	<b>Muy raras</b>
<b>Exploraciones complementarias</b>	<b>Aumento de proteína C reactiva, aumento del recuento de plaquetas, aumento de los ácidos grasos libres, aumento de insulina en sangre, aumento de cuerpos cetónicos en sangre, descenso de cortisol en sangre*</b>	<b>Poco frecuentes</b>
	<b>Aumento de la presión arterial, descenso de la presión arterial</b>	<b>Raras</b>
	<b>Disminución de la densidad mineral ósea</b>	<b>Muy raras</b>
<b>Clasificación de órganos del sistema</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencias</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	<b>Faringitis, candidiasis oral, neumonía (en pacientes con EPOC)</b>	<b>Frecuentes</b>
	<b>Gripe, infección fúngica oral, candidiasis faríngea y esofágica, candidiasis vaginal, gastroenteritis, sinusitis, rinitis</b>	<b>Poco frecuentes</b>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	<b>Granulocitopenia</b>	<b>Poco frecuentes</b>
	<b>Trombocitopenia</b>	<b>Muy raras</b>
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	<b>Dermatitis alérgica</b>	<b>Poco frecuentes</b>

	Reacciones de hipersensibilidad, como eritema, edema labial, facial, ocular y faríngeo	Muy raras
Trastornos endocrinos	Supresión de la función suprarrenal	Muy raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia, hiperglucemia	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Inquietud	Poco frecuentes
	Hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión, agresión, trastornos del comportamiento (especialmente en niños)	Desconocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuentes
	Temblores, mareo	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Glaucoma, cataratas	Muy raras
Trastornos del oído y del laberinto	Salpingitis de oído	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Palpitaciones, electrocardiograma con intervalo QT corregido prolongado, alteraciones electrocardiográficas, taquicardia, taquiarritmia, fibrilación auricular*	Poco frecuentes
	Extrasístoles ventriculares, angina de pecho	Raras
Trastornos vasculares	Hiperemia, rubor	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disfonía	Frecuentes
	Rinitis, tos, tos productiva, irritación de garganta, crisis asmáticas	Poco frecuentes
	Broncoespasmo paradójico	Raras
	Disnea, exacerbación asmática	Muy raras
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, sequedad de boca, dispepsia, disfagia, sensación de quemazón en los labios, náuseas, disgeusia	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, exantema, hiperhidrosis, urticaria	Poco frecuentes
	Edema angioneurótico	Raras
Trastornos musculoesqueléticos y del	Espasmos musculares, mialgia	Poco frecuentes

tejido conjuntivo	Retraso del crecimiento en niños y adolescentes	Muy raras
Trastornos renales y urinarios	Nefritis	Raras
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico	Muy raras
Exploraciones complementarias	Aumento de proteína C reactiva, aumento del recuento de plaquetas, aumento de los ácidos grasos libres, aumento de insulina en sangre, aumento de cuerpos cetónicos en sangre, descenso de cortisol en sangre*	Poco frecuentes
	Aumento de la presión arterial, descenso de la presión arterial	Raras
	Disminución de la densidad mineral ósea	Muy raras

\*En un ensayo clínico pivotal en pacientes con EPOC, se recogió un caso no grave de neumonía en un paciente tratado con Foster. Otras reacciones adversas que se observaron con Foster en ensayos clínicos de EPOC fueron: descenso del cortisol plasmático y fibrilación auricular.

Al igual que sucede con otros tratamientos administrados por vía inhalatoria, puede aparecer broncoespasmo paradójico.

Entre las reacciones adversas observadas, las que normalmente se atribuyen a formoterol son: hipopotasemia, cefalea, temblores, palpitaciones, tos, espasmos musculares y prolongación del intervalo QTc.

Las reacciones adversas habitualmente asociadas con la administración de dipropionato de beclometasona son: Infecciones fúngicas orales, candidiasis oral, disfonía e irritación de garganta.

La disfonía y la candidiasis pueden aliviarse con gárgaras o el enjuague de la boca con agua, o bien mediante el cepillado de los dientes después de utilizar el producto. La candidiasis sintomática puede tratarse con antifúngicos tópicos, sin necesidad de interrumpir el tratamiento con Foster.

Los corticosteroides inhalados (p. ej., dipropionato de beclometasona) pueden producir efectos sistémicos, sobre todo si se administran a dosis elevadas durante períodos de tiempo prolongados. Dichos efectos pueden incluir supresión de la función suprarrenal, disminución de la densidad mineral ósea, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, cataratas y glaucoma.

También pueden producirse reacciones de hipersensibilidad como exantema, urticaria, prurito, eritema y edema ocular, facial, labial y faríngeo.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

#### 3.1.2.7 SPORANOX® CAPSULAS

Expediente : 32022  
Radicado : 2017177780  
Fecha : 05/12/2017  
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada capsula contiene 100mg de Itraconazol

Forma farmacéutica: Capsulas

Indicaciones: Tratamiento de micosis profundas e intermedias de la paracoccidiomicosis, histoplasmosis y esporotricosis. Alternativa en cromomicosis, aspergilosis, dermatomicosis, candidiasis vaginal y del tracto gastrointestinal.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia. Pacientes en edad fértil. Antes de iniciar la terapia con itraconazol deben usar un control natal adecuado.

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
- Inserto versión Agosto 16 de 2017
- Información para prescribir Agosto 16 de 2017

Modificación de dosificación:

### Posología y Administración

Para la óptima absorción, administrar Sporanox® cápsulas inmediatamente después de una comida completa.

Las cápsulas se deben ingerir enteras.

### Indicación ginecológica

Indicación	Dosis	Duración del Tratamiento
<b><u>Tratamiento de candidiasis vulvovaginal</u></b>	200 mg dos veces/día o 200 mg/día.	1 día o 3 días
<b>Indicaciones dermatológicas / mucosas / oftalmológicas</b>		
Indicación	Dosis	Duración del Tratamiento
<b><u>Tratamiento de dermatomicosis</u></b>	200 mg una vez al día o 100 mg una vez al día	7 días o 15 días
<b><u>Tratamiento de dermatomicosis en</u></b> regiones altamente queratinizadas como en la tinea pedis plantar y tinea manus <b><u>palmar</u></b>	200 mg dos veces al día o 100 mg una vez al día	7 días o 30 días
<b><u>Tratamiento de</u></b> pitiriasis versicolor	<b><u>100 mg dos veces al día o</u></b> 200 mg una vez al día	<b><u>5-7</u></b> días
<b><u>Tratamiento de</u></b> candidiasis oral	100 mg una vez al día	15 días
<b><u>Tratamiento de</u></b> queratitis micótica	200 mg una vez al día	21 días La duración del tratamiento debe ser ajustada dependiendo la respuesta clínica

### Onicomycosis, causado por dermatofitos y/o levaduras

Onicomycosis <b>Tratamiento por pulsos</b>	Dosis y duración de tratamiento	
	Un tratamiento por pulsos consiste en dos cápsulas dos veces al día (200 mg dos veces día) por una semana. Un tratamiento de dos pulsos está recomendado para infecciones de las uñas de las manos, y un tratamiento de tres pulsos para infecciones de las uñas de los pies. Los tratamientos de pulsos están siempre separados por un intervalo de tres semanas libre de fármaco. La respuesta clínica empezará a evidenciarse como nuevo crecimiento de la uña, siguiendo con la discontinuación del tratamiento.	
Onicomycosis <b>Tratamiento continuo</b>	<b>Dosis</b>	<b>Duración del tratamiento</b>
Involucrado uñas de los pies con o sin uñas de las manos	200 mg/día una vez al día	3 meses

La eliminación del itraconazol de la piel y del tejido ungueal es más lenta que la del plasma. La respuesta clínica y micológica óptima se alcanza de 2-4 semanas después de finalizado el tratamiento para las infecciones cutáneas y de 6 a 9 meses después de finalizado el tratamiento para infecciones ungueales.

<b>Micosis sistémicas</b>			
<b>Indicación</b>	<b>Dosis</b>	<b>Duración promedio del tratamiento<sup>1</sup></b>	<b>Comenta-rios</b>
Tratamiento de <b><u>aspergilosis</u></b>	200 mg una vez al día	2-5 meses	Incrementar la dosis a 200 mg dos veces/día en caso de enfermedad invasiva o diseminada.
Tratamiento de <b><u>candidiasis</u></b>	100 – 200 mg una vez al día	3 semanas – 7 meses	Incrementar la dosis a 200 mg dos veces/día en caso de enfermedad invasiva o diseminada
<b><u>Profilaxis de infecciones micóticas en pacientes inmunocomprometidos con neutropenia severa</u></b>	<b><u>200 mg dos veces al día</u></b>	<b><u>Hasta recuperación inmunológica<sup>2</sup></u></b>	<b><u>Iniciar 1-3 días antes o al inicio de la quimioterapia hasta resolver la neutropenia</u></b>
<b><u>Tratamiento de</u></b> <b><u>criptococo-sis no meníngea</u></b>	200 mg una vez al día	2 meses -	

		1 año	
<b>Tratamiento de</b> meningitis criptocócica	200 mg dos veces/día	2 meses - 1 año	
<b>Meningitis criptocócica (terapia de mantenimiento solamente en pacientes con SIDA)</b>	<b><u>200 mg una vez al día</u></b>	<b><u>Hasta recuperación inmunológica<sup>2</sup></u></b>	
<b>Tratamiento de</b> Histoplasmosis	200 mg una vez al día – 200 mg dos veces al día	8 meses	
<b>Histoplasmosis (terapia de mantenimiento solamente en pacientes con SIDA)</b>	<b><u>200 mg una o dos veces al día</u></b>	<b><u>Hasta recuperación inmunológica<sup>2</sup></u></b>	
<b>Peniciliosis (terapia de mantenimiento solamente en pacientes con SIDA)</b>	<b><u>200 mg una o dos veces al día</u></b>	<b><u>Hasta recuperación inmunológica<sup>2</sup></u></b>	
<b>Tratamiento de</b> esporotri-cosis linfocutá-neo y cutáneo	100 mg <b><u>o 200 mg</u></b> una vez al día ( <b><u>lesiones localizadas</u></b> ) <b><u>o 200 mg dos veces al día</u></b> ( <b><u>lesiones extensivas</u></b> )	3 meses <b><u>a 6 meses</u></b>	
<b>Tratamiento de</b> esporotri-cosis extracu-táneo	<b><u>200 mg dos veces al día</u></b>	<b><u>12 meses</u></b>	



<b>Tratamiento de</b> paracoccidioidomicosis	100 mg una vez al día	6 meses	Datos sobre la eficacia de SPORANO® capsulas a esta dosis para el tratamiento de paracoccidioidomicosis en pacientes con SIDA no está disponible.
<b>Tratamiento de</b> cromomicosis	<b>200 mg</b> una vez al día	6 meses	

<sup>1</sup> La duración del tratamiento debe ser ajustada dependiendo de la respuesta clínica.

<sup>2</sup> La duración del tratamiento debe basarse en el estatus de la recuperación inmunológica.

#### Nuevas indicaciones:

Sporanox® cápsulas está indicado para el tratamiento de las siguientes condiciones:

- Indicaciones ginecológicas:
  - Tratamiento de candidiasis vulvovaginal
- Indicaciones dermatológicas / mucosas / oftalmológicas:
  - Tratamiento de dermatomicosis, incluyendo regiones altamente queratinizadas como en la tinea pedis plantar y tinea manus palmar
  - Tratamiento de pitiriasis versicolor
  - Tratamiento de candidiasis oral
  - Tratamiento de queratitis micótica
- Tratamiento de onicomicosis, causado por dermatofitos y/o levaduras.
- Micosis sistémica, solamente en las siguientes infecciones micóticas:
  - Tratamiento de aspergilosis y candidiasis sistémica.
  - Profilaxis de infecciones micóticas en pacientes inmunocomprometidos con neutropenia severa.
  - Criptococosis (incluyendo meningitis criptocócica):
    - ✓ Tratamiento de pacientes inmunocomprometidos con criptococosis y en todos los pacientes con criptococosis del sistema nervioso central, solamente cuando se considera inapropiado la primera línea de tratamiento o ha demostrado ser ineficaz.
    - ✓ Para terapia de mantenimiento de meningitis criptocócica en pacientes con SIDA, solamente cuando el tratamiento de primera línea se considera inapropiado o se ha comprobado que no es efectivo.

- Tratamiento de histoplasmosis
- Histoplasmosis, terapia de mantenimiento solamente en pacientes con SIDA.
- Peniciliosis, terapia de mantenimiento solamente en pacientes con SIDA.
- Tratamiento de esporotricosis, incluyendo linfocutáneo/cutáneo y extracutáneo
- Tratamiento de paracoccidioidomicosis.
- Tratamiento de cromomicosis

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de indicaciones**
- **Inserto versión Agosto 16 de 2017**
- **Informaión para prescribir Agosto 16 de 2017**

**Modificación de dosificación:**

**Posología y Administración**

Para la óptima absorción, administrar Sporanox® cápsulas inmediatamente después de una comida completa.

Las cápsulas se deben ingerir enteras.

**Indicación ginecológica**

Indicación	Dosis	Duración del Tratamiento
<u>Tratamiento de candidiasis vulvovaginal</u>	200 mg dos veces/día o 200 mg/día.	1 día o 3 días
<b>Indicaciones dermatológicas / mucosas / oftalmológicas</b>		
Indicación	Dosis	Duración del Tratamiento
<u>Tratamiento de dermatomicosis</u>	200 mg una vez al día o 100 mg una vez al día	7 días 0 15 días
<u>Tratamiento de dermatomicosis en regiones altamente queratinizadas como en</u>	200 mg dos veces al día	7 días o

<b>la tinea pedis plantar y tinea manus <u>palmar</u></b>	<b>o 100 mg una vez al día</b>	<b>30 días</b>
<b><u>Tratamiento de</u> pitiriasis versicolor</b>	<b><u>100 mg dos veces al día o</u> 200 mg una vez al día</b>	<b><u>5-7 días</u></b>
<b><u>Tratamiento de</u> candidiasis oral</b>	<b>100 mg una vez al día</b>	<b>15 días</b>
<b><u>Tratamiento de</u> queratitis micótica</b>	<b>200 mg una vez al día</b>	<b>21 días La duración del tratamiento debe ser ajustada dependiendo la respuesta clínica</b>

<b>Onicomycosis, causado por dermatofitos y/o levaduras</b>		
<b>Onicomycosis Tratamiento por pulsos</b>	<b>Dosis y duración de tratamiento</b>	
	<b>Un tratamiento por pulsos consiste en dos cápsulas dos veces al día (200 mg dos veces día) por una semana. Un tratamiento de dos pulsos está recomendado para infecciones de las uñas de las manos, y un tratamiento de tres pulsos para infecciones de las uñas de los pies. Los tratamientos de pulsos están siempre separados por un intervalo de tres semanas libre de fármaco. La respuesta clínica empezará a evidenciarse como nuevo crecimiento de la uña, siguiendo con la discontinuación del tratamiento.</b>	
<b>Onicomycosis Tratamiento continuo</b>	<b>Dosis</b>	<b>Duración del tratamiento</b>
<b>Involucrado uñas de los pies con o sin uñas de las manos</b>	<b>200 mg/día una vez al día</b>	<b>3 meses</b>

**La eliminación del itraconazol de la piel y del tejido ungueal es más lenta que la del plasma. La respuesta clínica y micológica óptima se alcanza de 2-4 semanas después de finalizado el tratamiento para las infecciones cutáneas y de 6 a 9 meses después de finalizado el tratamiento para infecciones ungueales.**

<b>Micosis sistémicas</b>			
<b>Indicación</b>	<b>Dosis</b>	<b>Duración promedio del tratamiento<sup>2</sup></b>	<b>Comentarios</b>
<b>Tratamiento de <u>aspergilosis</u></b>	<b>200 mg una vez al día</b>	<b>2-5 meses</b>	<b>Incrementar la dosis a 200 mg dos veces/día en caso de enfermedad invasiva o diseminada.</b>
<b>Tratamiento de <u>candidiasis</u></b>	<b>100 – 200 mg una vez al día</b>	<b>3 semanas – 7 meses</b>	<b>Incrementar la dosis a 200 mg dos veces/día en caso de enfermedad invasiva o diseminada</b>
<b><u>Profilaxis de infecciones micóticas en pacientes inmunocomprometidos con neutropenia severa</u></b>	<b><u>200 mg dos veces al día</u></b>	<b><u>Hasta recuperación inmunológica<sup>2</sup></u></b>	<b><u>Iniciar 1-3 días antes o al inicio de la quimioterapia hasta resolver la neutropenia</u></b>
<b><u>Tratamiento de criptococosis no meníngea</u></b>	<b>200 mg una vez al día</b>	<b>2 meses - 1 año</b>	
<b><u>Tratamiento de meningitis criptocócica</u></b>	<b>200 mg dos veces/día</b>	<b>2 meses - 1 año</b>	
<b><u>Meningitis criptocócica (terapia de mantenimiento solamente en pacientes con SIDA)</u></b>	<b><u>200 mg una vez al día</u></b>	<b><u>Hasta recuperación inmunológica<sup>2</sup></u></b>	
<b><u>Tratamiento de Histoplasmosis</u></b>	<b>200 mg una vez al día – 200 mg dos veces al día</b>	<b>8 meses</b>	
<b><u>Histoplasmosis (terapia de mantenimiento solamente en pacientes con SIDA)</u></b>	<b><u>200 mg una o dos veces al día</u></b>	<b><u>Hasta recuperación inmunológica<sup>2</sup></u></b>	
<b><u>Peniciliosis (terapia de mantenimiento solamente en pacientes con SIDA)</u></b>	<b><u>200 mg una o dos veces al día</u></b>	<b><u>Hasta recuperación inmunológica<sup>2</sup></u></b>	
<b><u>Tratamiento de esporotricosis linfocutáneo y cutáneo</u></b>	<b><u>100 mg o 200 mg</u></b>	<b><u>3 meses a 6 meses</u></b>	

	una vez al día ( <u>lesiones localizadas</u> ) o <u>200 mg dos veces al día</u> ( <u>lesiones extensivas</u> )		
<u>Tratamiento de esporotricosis extracu-táneo</u>	<u>200 mg dos veces al día</u>	<u>12 meses</u>	
<u>Tratamiento de paracoccidiodomicosis</u>	100 mg una vez al día	6 meses	Datos sobre la eficacia de SPORANO® capsulas a esta dosis para el tratamiento de paracoccidiodomicosis en pacientes con SIDA no está disponible.
<u>Tratamiento de cromomicosis</u>	<u>200 mg una vez al día</u>	6 meses	

<sup>1</sup> La duración del tratamiento debe ser ajustada dependiendo de la respuesta clínica.

<sup>2</sup> La duración del tratamiento debe basarse en el estatus de la recuperación inmunológica.

**Nuevas indicaciones:**

**Sporanox® cápsulas** está indicado para el tratamiento de las siguientes condiciones:

- **Indicaciones ginecológicas:**
  - Tratamiento de candidiasis vulvovaginal
- **Indicaciones dermatológicas / mucosas / oftalmológicas:**
  - Tratamiento de dermatomicosis, incluyendo regiones altamente queratinizadas como en la tinea pedis plantar y tinea manus palmar
  - Tratamiento de pitiriasis versicolor
  - Tratamiento de candidiasis oral
  - Tratamiento de queratitis micótica
- **Tratamiento de onicomycosis, causado por dermatofitos y/o levaduras.**

- **Micosis sistémica, solamente en las siguientes infecciones micóticas:**
  - **Tratamiento de aspergilosis y candidiasis sistémica.**
  - **Profilaxis de infecciones micóticas en pacientes inmunocomprometidos con neutropenia severa.**
  - **Criptococosis (incluyendo meningitis criptocócica):**
    - ✓ **Tratamiento de pacientes inmunocomprometidos con criptococosis y en todos los pacientes con criptococosis del sistema nervioso central, solamente cuando se considera inapropiado la primera línea de tratamiento o ha demostrado ser ineficaz.**
    - ✓ **Para terapia de mantenimiento de meningitis criptocócica en pacientes con SIDA, solamente cuando el tratamiento de primera línea se considera inapropiado o se ha comprobado que no es efectivo.**
  - **Tratamiento de histoplasmosis**
  - **Histoplasmosis, terapia de mantenimiento solamente en pacientes con SIDA.**
  - **Peniciliosis, terapia de mantenimiento solamente en pacientes con SIDA.**
  - **Tratamiento de esporotricosis, incluyendo linfocutáneo/cutáneo y extracutáneo**
  - **Tratamiento de paracoccidioidomicosis.**
  - **Tratamiento de cromomicosis**

### 3.1.2.8 POLIETILENGLICOL 3350

Expediente : 19952762  
Radicado : 2017179767  
Fecha : 07/12/2017  
Interesado : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada 100g contiene 100g de Polietilenglicol 3350

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución oral

Indicaciones: Laxante

Contraindicaciones: No se debe administrar a menores de 2 años, ni a pacientes con diagnóstico o con síntomas sospechosos de obstrucción intestinal (náusea, vómito, dolor abdominal o distensión) de cualquier etiología, o con alergia conocida al polietilenglicol.

**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 y advertencias
- Información para prescribir versión 01/12/2017

**Nuevas indicaciones:**

Tratamiento de la constipación ocasional secundaria al estreñimiento crónico. Evacuante intestinal en la preparación del paciente pediátrico para procedimientos endoscópicos, radiológicos, o cirugía del colon.

**Nuevas contraindicaciones y advertencias:**

**Contraindicaciones:**

No se debe administrar a pacientes con diagnóstico o con síntomas sospechosos de obstrucción intestinal (nausea, vómito, dolor abdominal o distensión) de cualquier etiología, enfermedades inflamatorias intestinales, trastornos severos de la motilidad, perforación intestinal o con alergia conocida al Polietilenglicol.

**Advertencias:** Para el tratamiento del estreñimiento no se debe utilizar en menores de 2 años. Los pacientes con reflejo de emesis deteriorado, pacientes inconscientes o semiinconscientes y pacientes con tendencia a regurgitación se deben observar durante la administración del medicamento.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

**Nuevas indicaciones únicamente así:**

**Laxante. Usado como: Evacuante intestinal en la preparación del paciente adulto y pediátrico para procedimientos endoscópicos, radiológicos, o cirugía del colon.**

**Nuevas contraindicaciones y advertencias:**

**Contraindicaciones:**

**No se debe administrar a pacientes con diagnóstico o con síntomas sospechosos de obstrucción intestinal (nausea, vómito, dolor abdominal o**

distensión) de cualquier etiología, enfermedades inflamatorias intestinales, trastornos severos de la motilidad, perforación intestinal o con alergia conocida al Polietilenglicol.

**Advertencias:** Para el tratamiento del estreñimiento no se debe utilizar en menores de 2 años. Los pacientes con reflejo de emesis deteriorado, pacientes inconscientes o semiinconscientes y pacientes con tendencia a regurgitación se deben observar durante la administración del medicamento.

El interesado debe ajustar la información para prescribir al presente concepto.

### 3.1.2.9. STREPSILS INTENSIVE® MIEL & LIMON

Expediente : 20071641  
Radicado : 2017073828 / 2017172844  
Fecha : 28/11/2017  
Interesado : Reckitt Benckiser Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 8.75mg de Flurbiprofeno

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antiinflamatorio de uso tópico bucofaríngeo.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Pacientes que previamente han mostrado reacciones de hipersensibilidad (como asma, rinitis, angioedema o urticaria) en respuesta a la aspirina u otro antiinflamatorio no esteroide. Historia o activa úlcera péptica/hemorrágica recurrente (dos o más episodios probados de hemorragia o ulceración). Antecedentes de sangrado gastrointestinal o perforación relacionadas con anteriores terapias con aines, insuficiencia cardíaca severa, falla renal o falla hepática. Embarazo.

Precauciones: no tome si usted ha tenido o tiene úlcera estomacal, perforación o hemorragias, es alérgico al flurbiprofeno o algunos de los ingredientes o a la aspirina u otros analgésicos, no tome si está tomando otros aines para el dolor o aspirina con una dosis diaria por encima de 75 mg. Consulte con el médico si tiene o ha tenido asma, diabetes, colesterol alto, presión arterial alta, derrame cerebral, problemas del corazón, hígado, riñones o intestino.



Advertencias: manténgase fuera del alcance de los niños. Si los síntomas persisten consulte al médico. No usarse en niños menores de 12 años. Consultar al médico si está en embarazo o está lactando.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017073828 emitido mediante Acta No. 01 de 2017, numeral 3.1.2.2 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la proclama: Alivio afectivo del dolor, irritación e inflamación de la garganta y de allegar actualización de información farmacológica teniendo en cuenta las nuevas indicaciones aprobadas.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 01 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.2., 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, con la siguiente información:

**Indicaciones:**

**Antiinflamatorio de uso tópico bucofaríngeo. Alivio sintomático del dolor de garganta.**

**Proclama: Alivio afectivo del dolor, irritación e inflamación de la garganta**

**3.1.2.10. RUPAFIN 10mg**

Expediente : 20095543  
Radicado : 2017046920 / 2017169210  
Fecha : 21/11/2017  
Interesado : BCN Medical S.A.

**Composición:**

Cada tableta contiene 10mg de Rupatadina Fumarato Equivalente a 12.8 mg Rupatadina

Forma Farmacéutica: Tableta

**Indicaciones:**

Rinitis Alérgica

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a rupatadina o a alguno de los excipientes.

#### Precauciones y Advertencias:

- No se recomienda la administración de rupatadina con jugo de toronja.
- Los efectos cardiacos de rupatadina se evaluaron en un estudio sobre el intervalo qt/qt. dosis de hasta 10 veces la dosis terapéutica de rupatadina no produjeron ningún efecto negativo en el ecg y por lo tanto no se esperan alteraciones cardíacas.
- Sin embargo, rupatadina debe utilizarse con precaución en pacientes con prolongación del intervalo qt, hipocaliemia, así como en pacientes con condiciones pro-arritmicas tales como bradicardia clínicamente relevante o isquemia miocárdica aguda.
- Rupatadina 10 mg debe utilizarse con precaución en pacientes ancianos (más de 65 años).
- Aunque en los ensayos clínicos realizados no se observaron diferencias en la eficacia o seguridad, debido al bajo número de pacientes ancianos incluidos, no puede excluirse una mayor sensibilidad en algunos individuos.
- Debido a que rupatadina 10 mg contiene lactosa monohidrato, los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.
- Debe de administrarse con precaución en pacientes que presenten patología hepática, renal y cardiaca.
- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: una dosis única de 10 mg de rupatadina no tuvo influencia alguna sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.
- No obstante, el paciente deberá tener precaución al conducir o manejar maquinaria, hasta que no se establezca cómo le puede afectar la toma de rupatadina de forma individual.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta la Auto No. 2017013023 emitido mediante Acta No. 01 de 2017, numeral 3.1.2.11 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la modificación de indicaciones para el producto de la referencia.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 01 de 2017, numeral 3.1.2.11., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora**

**recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:**

**Nuevas indicaciones:**

**Tratamiento sintomático de la rinitis alérgica y la Urticaria en adultos y adolescentes (mayores de 12 años).**

### **3.1.2.11. ISOPTO ATROPINA 1%**

Expediente : 94321  
Radicado : 2016179980 / 2017170246  
Fecha : 22/11/2017  
Interesado : Laboratorios Alcon de Colombia S.A

Composición: Cada mL contiene 10mg de Atropina sulfato monohidrato

Forma farmacéutica: Solución Oftálmica Estéril

Indicaciones: Midriático, Ciclopléjico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. Glaucoma

El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017009895 emitido mediante Acta No. 05 de 2017, numeral 3.3.7 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 indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones y sobredosis.

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración:

Posología

Refracción

Adultos y niños mayores de 3 años

Instilar 1 gota de la solución al 1.0% en el(los) ojo(s) 2-3 veces al día por 1-3 días previo al examen. Repetir una hora previa al examen.

#### Uveitis

Niños mayores de 3 años

Instilar 1 gota de la solución al 1% tópicamente en el ojo, 1-3 veces al día.

#### Adultos y adultos mayores

Instilar 1 o 2 gotas de la solución al 1% en el ojo, de 1 a 4 veces al día.

#### Ambliopía

Niños mayores de 3 años

Instilar 1 gota de la solución al 1% diariamente (puede ser disminuida a dos veces semanalmente)

#### Progresión de la miopía

Niños mayores de 3 años

Instilar 1 gota de la solución al 1% diariamente en la noche

#### Uso en población geriátrica

Los pacientes geriátricos pueden tener un mayor riesgo de glaucoma no diagnosticado como también reacciones psicóticas inducidas y cambios en el comportamiento inducidas por atropina.

#### Uso en pacientes con insuficiencia hepática o renal

La seguridad y eficacia de la atropina solución oftálmica no ha sido evaluada en pacientes con falla renal o hepática.

#### Método de administración

Para uso ocular.

Para evitar la contaminación del gotero y de la solución, se debe tener precaución en no tocar los párpados, áreas circundantes, u otras superficies con la punta del gotero. Mantener la botella bien cerrada cuando no se use.

Se recomienda la oclusión nasolacrimal o cerrar suavemente los párpados después de la administración. Esto puede reducir la absorción sistémica de productos medicinales administrados por vía ocular y resultar en una disminución de reacciones adversas sistémicas.

Después de remover la tapa, si el seguro del broche del cuello está suelto, remueva antes de usar el producto.

#### Nuevas indicaciones:

- Midriasis y/o ciclopejía
- Refracción ciclopéjica en niños mayores de 3 años
- Dilatación de las pupilas deseada en condiciones de inflamación agudas del iris o del tracto uveal
- Ambliopía
- Progresión de la miopía

#### Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

##### Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes con glaucoma de ángulo cerrado sospechado o conocido.
- Niños menores de 3 años
- Niños con síndrome de Down, parálisis espástica o daño cerebral.

##### Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Isopto Atropina 1% puede causar un incremento de la presión intraocular. La posibilidad de glaucoma no diagnosticado debe ser tomada en cuenta en algunos pacientes, tales como personas mayores. Determine la presión intraocular y estime la profundidad del ángulo de la cámara anterior antes de iniciar la terapia para evitar ataques de glaucoma.
- Isopto Atropina 1% puede inducir reacciones sicóticas y perturbaciones del comportamiento en pacientes con susceptibilidad incrementada a las drogas anticolinérgicas. Use con cautela en niños y personas mayores, sin embargo, pueden ocurrir reacciones en cualquier edad.
- Los pacientes pueden experimentar sensibilidad a la luz y deben proteger sus ojos en iluminación brillante.
- Debido al riesgo de provocar hipertermia, use con cuidado en pacientes, especialmente niños, que pueden estar expuestos a temperaturas ambientales elevadas o que estén con fiebre.
- Isopto Atropina 1% contiene cloruro de benzalconio que puede ocasionar irritación y se sabe que decolora los lentes de contacto blandos. Evite el contacto con lentes de contacto blandos. Debe instruirse a los pacientes para que remuevan los lentes de contacto antes de la aplicación de Isopto Atropina 1% y para que esperen por lo menos 15 minutos antes de la re inserción.

##### Pacientes pediátricos

- Debido al riesgo de efectos colaterales sistémicos serios, Isopto Atropina 1% está contraindicadas en niños menores de 3 años y se aconseja cautela con

niños mayores. La mínima dosis necesaria para producir el efecto deseado debe siempre ser usada.

- Los niños, especialmente los prematuros y de bajo peso al nacer, o pacientes con el síndrome de Down, parálisis espástica o daño cerebral son particularmente susceptibles a perturbaciones del sistema nervioso central, cardiopulmonar y toxicidad gastrointestinal por la absorción sistémica de la atropina.
- Los niños de tez clara con ojos azules pueden exhibir una respuesta incrementada y/o una susceptibilidad incrementada a reacciones adversas.
- Debe advertirse a los padres que no esparzan esta preparación sobre la boca o mejillas de sus hijos y que se laven las manos y las de sus hijos, así como las mejillas después de la administración.

### Fertilidad, embarazo, y lactancia

#### Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios para evaluar los efectos de la administración ocular de atropina sobre la fertilidad.

#### Embarazo

No existen datos o existe una cantidad limitada de datos acerca del uso de Isopto Atropina 1% en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes en relación con la toxicidad reproductiva. Existen efectos sistémicos documentados resultantes del uso de atropina oftálmica.

#### Lactancia

Se desconoce si la Atropina es excretada en la leche humana después de la administración ocular. Sin embargo, la atropina y los agentes antimuscarínicos han demostrado afectar adversamente la lactancia en estudios preclínicos y clínicos.

#### Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y usar máquinas

La atropina puede causar somnolencia, visión borrosa y sensibilidad a la luz. Debe aconsejarse a los pacientes que reciben Isopto Atropina 1% que no conduzcan vehículos ni se involucren en otras actividades riesgosas a no ser que su visión sea clara.

#### Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas después de la vigilancia posterior al mercadeo después de la administración de Isopto Atropina 1%. La frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles. Se presentan las

reacciones adversas dentro de cada Clase de Órgano del Sistema en orden decreciente de gravedad.

<b>Clasificación de Órgano del Sistema</b>	<b>Término Preferido de MedDRA (v.12.1)</b>
Desórdenes del sistema inmunitario	hipersensibilidad
Desórdenes psiquiátricos	alucinaciones, estados confusionales, desorientación
Desórdenes del Sistema nervioso	Mareos, dolor de cabeza
Desórdenes oculares	Edema palpebral, fotofobia, visión borrosa, efecto prolongado de la droga (midriasis)
Desórdenes cardíacos	taquicardia, bradicardia
Desórdenes gastrointestinales	Obstrucción intestinal , distensión abdominal, vómito
Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo	eritema, erupción
Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración	pirexia

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Este fármaco produce reacciones similares a aquellas de otros fármacos anticolinérgicos. Son posibles las manifestaciones del sistema nervioso central tales como ataxia, habla incoherente, agitación, alucinaciones, hiperactividad, convulsiones, desorientación en cuanto a tiempo y sitio, y falla en el reconocimiento de las personas. Otras manifestaciones tóxicas de las drogas anticolinérgicas son sarpullido de la piel, distensión abdominal en infantes, somnolencia inusual, taquicardia, hiperpirexia, vasodilatación, retención urinaria, motilidad gastrointestinal disminuida, y secreción menguada de las glándulas salivares y sudoríparas, faringe, bronquios y vías nasales. Las reacciones severas se manifiestan con hipotensión con progreso rápido hacia la depresión respiratoria. Los síntomas de toxicidad son usualmente transitorios (duran un par de horas), pero puede durar hasta 24 horas.

Los midriáticos pueden incrementar la presión intraocular y provocar ataques de glaucoma en pacientes predispuestos a cierre de ángulo agudo especialmente en pacientes geriátricos.

El uso prolongado de midriáticos puede producir irritación local caracterizada por conjuntivitis (folicular), hiperemia ocular, edema en el ojo, descarga en este y eczema.

#### Población Pediátrica

El uso de Isopto Atropina 1% ha sido asociado a reacciones psicóticas y cambios del comportamiento en pacientes pediátricos. Las reacciones del Sistema nervioso central se manifiestan en forma similar a la listada arriba.

Isopto Atropina 1% puede ocasionar hiperpirexia en niños.

Un riesgo incrementado de toxicidad sistémica ha sido observado en niños, especialmente los prematuros y de bajo peso al nacer, o en pacientes con síndrome de Down, parálisis espástica o daño cerebral con este tipo de droga. Se ha reportado obstrucción intestinal, distensión abdominal y bradicardia en infantes prematuros o de bajo peso al nacer.

#### Nuevas interacciones:

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Los efectos de Isopto Atropina 1% pueden aumentarse con el uso concomitante de otras drogas que tengan propiedades antimuscarínicas, tales como la amantadina, algunos antihistamínicos, antipsicóticos fenotiazínicos y antidepressivos tricíclicos.

#### Sobredosis:



La toxicidad sistémica puede ocurrir después del uso tópico, especialmente en niños. Se manifiesta como enrojecimiento y sequedad de la piel (puede presentarse un brote en niños), visión borrosa, pulso rápido e irregular, fiebre, distensión abdominal en infantes, convulsiones y alucinaciones y pérdida de coordinación neuromuscular. La intoxicación severa está caracterizada por depresión del Sistema nervioso central, coma, falla circulatoria y respiratoria, y muerte.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 05 de 2017 SEMPB, numeral 3.3.7., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

**Nuevas indicaciones:**

**Midriasis y/o ciclopejía en las siguientes condiciones:**

- **Diagnostico de trastornos de refracción en niños mayores de 3 años**
- **Dilatación de las pupilas deseada en condiciones de inflamación agudas del iris o del tracto uveal**
- **Ambliopía en niños mayores de 3 años que no toleran o rechazan la oclusión**

La Sala recomienda negar la indicación de miopía dado que los estudios presentados no son suficientes y presentan deficiencias metodologicas, baja casuistica, no utilización de comparadores apropiados y grupo etario diferente al solicitado.

**Nueva dosificación:**

**Posología y forma de administración:**

**Posología**

**Diagnóstico de trastornos de refracción:**

**Adultos y niños mayores de 3 años**

**Instilar 1 gota de la solución al 1.0% en el(los) ojo(s) 2-3 veces al día por 1-3 días previo al examen. Repetir una hora previa al examen.**

**Uveitis**

### Niños mayores de 3 años

Instilar 1 gota de la solución al 1% tópicamente en el ojo, 1-3 veces al día.

### Adultos y adultos mayores

Instilar 1 o 2 gotas de la solución al 1% en el ojo, de 1 a 4 veces al día.

### Ambliopía

#### Niños mayores de 3 años

Instilar 1 gota de la solución al 1% dos días consecutivos por semana

### Uso en población geriátrica

Los pacientes geriátricos pueden tener un mayor riesgo de glaucoma no diagnosticado como también reacciones psicóticas inducidas y cambios en el comportamiento inducidas por atropina.

### Uso en pacientes con insuficiencia hepática o renal

La seguridad y eficacia de la atropina solución oftálmica no ha sido evaluada en pacientes con falla renal o hepática.

### Método de administración

Para uso ocular.

Para evitar la contaminación del gotero y de la solución, se debe tener precaución en no tocar los párpados, áreas circundantes, u otras superficies con la punta del gotero. Mantener la botella bien cerrada cuando no se use.

Se recomienda la oclusión nasolacrimal o cerrar suavemente los párpados después de la administración. Esto puede reducir la absorción sistémica de productos medicinales administrados por vía ocular y resultar en una disminución de reacciones adversas sistémicas.

Después de remover la tapa, si el seguro del broche del cuello está suelto, remueva antes de usar el producto.

### Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

#### Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes con glaucoma de ángulo cerrado sospechado o conocido.
- Niños menores de 3 años
- Niños con síndrome de Down, parálisis espástica o daño cerebral.

## Advertencias y precauciones especiales de empleo

- **Isopto Atropina 1% puede causar un incremento de la presión intraocular. La posibilidad de glaucoma no diagnosticado debe ser tomada en cuenta en algunos pacientes, tales como personas mayores. Determine la presión intraocular y estime la profundidad del ángulo de la cámara anterior antes de iniciar la terapia para evitar ataques de glaucoma.**
- **Isopto Atropina 1% puede inducir reacciones sicóticas y perturbaciones del comportamiento en pacientes con susceptibilidad incrementada a las drogas anticolinérgicas. Use con cautela en niños y personas mayores, sin embargo, pueden ocurrir reacciones en cualquier edad.**
- **Los pacientes pueden experimentar sensibilidad a la luz y deben proteger sus ojos en iluminación brillante.**
- **Debido al riesgo de provocar hipertermia, use con cuidado en pacientes, especialmente niños, que pueden estar expuestos a temperaturas ambientales elevadas o que estén con fiebre.**
- **Isopto Atropina 1% contiene cloruro de benzalconio que puede ocasionar irritación y se sabe que decolora los lentes de contacto blandos. Evite el contacto con lentes de contacto blandos. Debe instruirse a los pacientes para que remuevan los lentes de contacto antes de la aplicación de Isopto Atropina 1% y para que esperen por lo menos 15 minutos antes de la re inserción.**

## Pacientes pediátricos

- **Debido al riesgo de efectos colaterales sistémicos serios, Isopto Atropina 1% está contraindicadas en niños menores de 3 años y se aconseja cautela con niños mayores. La mínima dosis necesaria para producir el efecto deseado debe siempre ser usada.**
- **Los niños, especialmente los prematuros y de bajo peso al nacer, o pacientes con el síndrome de Down, parálisis espástica o daño cerebral son particularmente susceptibles a perturbaciones del sistema nervioso central, cardiopulmonar y toxicidad gastrointestinal por la absorción sistémica de la atropina.**
- **Los niños de tez clara con ojos azules pueden exhibir una respuesta incrementada y/o una susceptibilidad incrementada a reacciones adversas.**
- **Debe advertirse a los padres que no esparzan esta preparación sobre la boca o mejillas de sus hijos y que se laven las manos y las de sus hijos, así como las mejillas después de la administración.**

## Fertilidad, embarazo, y lactancia

### Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios para evaluar los efectos de la administración ocular de atropina sobre la fertilidad.

### Embarazo

No existen datos o existe una cantidad limitada de datos acerca del uso de Isopto Atropina 1% en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes en relación con la toxicidad reproductiva. Existen efectos sistémicos documentados resultantes del uso de atropina oftálmica.

### Lactancia

Se desconoce si la Atropina es excretada en la leche humana después de la administración ocular. Sin embargo, la atropina y los agentes antimuscarínicos han demostrado afectar adversamente la lactancia en estudios preclínicos y clínicos.

### Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y usar máquinas

La atropina puede causar somnolencia, visión borrosa y sensibilidad a la luz. Debe aconsejarse a los pacientes que reciben Isopto Atropina 1% que no conduzcan vehículos ni se involucren en otras actividades riesgosas a no ser que su visión sea clara.

### Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas después de la vigilancia posterior al mercadeo después de la administración de Isopto Atropina 1%. La frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles. Se presentan las reacciones adversas dentro de cada Clase de Órgano del Sistema en orden decreciente de gravedad.

Clasificación de Órgano del Sistema	Término Preferido de MedDRA (v.12.1)
Desórdenes del sistema inmunitario	hipersensibilidad
Desórdenes siquiátricos	alucinaciones, estados confusionales, desorientación

<b>Desórdenes del Sistema nervioso</b>	<b>Mareos, dolor de cabeza</b>
<b>Desórdenes oculares</b>	<b>Edema palpebral, fotofobia, visión borrosa, efecto prolongado de la droga (midriasis)</b>
<b>Desórdenes cardíacos</b>	<b>taquicardia, bradicardia</b>
<b>Desórdenes gastrointestinales</b>	<b>Obstrucción intestinal , distensión abdominal, vómito</b>
<b>Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo</b>	<b>eritema, erupción</b>
<b>Desórdenes generales y condiciones en el sitio de</b>	<b>pirexia</b>

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

**Este fármaco produce reacciones similares a aquellas de otros fármacos anticolinérgicos. Son posibles las manifestaciones del sistema nervioso central tales como ataxia, habla incoherente, agitación, alucinaciones, hiperactividad, convulsiones, desorientación en cuanto a tiempo y sitio, y falla en el reconocimiento de las personas. Otras manifestaciones tóxicas de las drogas anticolinérgicas son sarpullido de la piel, distensión abdominal en infantes, somnolencia inusual, taquicardia, hiperpirexia, vasodilatación, retención urinaria, motilidad gastrointestinal disminuida, y secreción menguada de las glándulas salivares y sudoríparas, faringe, bronquios y vías nasales. Las reacciones severas se manifiestan con hipotensión con progreso rápido hacia la depresión respiratoria. Los síntomas de toxicidad**

son usualmente transitorios (duran un par de horas), pero puede durar hasta 24 horas.

Los midriáticos pueden incrementar la presión intraocular y provocar ataques de glaucoma en pacientes predispuestos a cierre de ángulo agudo especialmente en pacientes geriátricos.

El uso prolongado de midriáticos puede producir irritación local caracterizada por conjuntivitis (folicular), hiperemia ocular, edema en el ojo, descarga en este y eczema.

### Población Pediátrica

El uso de Isopto Atropina 1% ha sido asociado a reacciones psicóticas y cambios del comportamiento en pacientes pediátricos. Las reacciones del Sistema nervioso central se manifiestan en forma similar a la listada arriba.

Isopto Atropina 1% puede ocasionar hiperpirexia en niños.

Un riesgo incrementado de toxicidad sistémica ha sido observado en niños, especialmente los prematuros y de bajo peso al nacer, o en pacientes con síndrome de Down, parálisis espástica o daño cerebral con este tipo de droga. Se ha reportado obstrucción intestinal, distensión abdominal y bradicardia en infantes prematuros o de bajo peso al nacer.

### Nuevas interacciones:

#### Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Los efectos de Isopto Atropina 1% pueden aumentarse con el uso concomitante de otras drogas que tengan propiedades antimuscarínicas, tales como la amantadina, algunos antihistamínicos, antipsicóticos fenotiazínicos y antidepresivos tricíclicos.

### Sobredosis:

La toxicidad sistémica puede ocurrir después del uso tópico, especialmente en niños. Se manifiesta como enrojecimiento y sequedad de la piel (puede presentarse un brote en niños), visión borrosa, pulso rápido e irregular, fiebre, distensión abdominal en infantes, convulsiones y alucinaciones y pérdida de coordinación neuromuscular. La intoxicación severa está caracterizada por depresión del Sistema nervioso central, coma, falla circulatoria y respiratoria, y muerte.

**3.1.2.12. ZYRTEC**  
**ZYRTEC 10mg TABLETAS**  
**ZYRTEC JARABE**

Expediente : 50806 / 38734 / 19913172  
Radicado : 2017075474 / 2017178338 / 2017075478 / 2017178334 /  
2017075482 / 2017178384  
Fecha : 06/12/2017  
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A

**Composición:**

- Cada mL de solución oral para administración por gotas contiene 10mg de Cetirizina Diclorhidrato
- Cada tableta recubierta contiene 10mg de Cetirizina Diclorhidrato
- Cada 100mL de solución oral contiene 100mg de Cetirizina Diclorhidrato

Forma Farmacéutica: Solución Oral, tableta recubierta

**Indicaciones:**

- Alivio de los síntomas nasales y oculares de la rinitis alérgica estacional y perenne.
- Alivio de los síntomas de urticaria

**Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad a cualquiera de los constituyentes de esta formulación, a hidroxizina o a cualquier derivado de la piperazina.
- Pacientes con insuficiencia renal severa, con una depuración de creatinina menor a 10 ml/min.

**Precauciones y advertencias:**

- Alcohol: a dosis terapéuticas, no se han demostrado interacciones clínicamente significativas con el alcohol (para un nivel de alcohol en sangre de 0.5 g/l). Sin embargo, se recomienda tener precaución si se ingiere alcohol de manera concomitante.
- Aumento del riesgo de retención urinaria.
- Debe tenerse precaución en pacientes con factores predisponentes para retención urinaria (ej., lesión de la médula espinal, hiperplasia prostática), ya que cetirizina puede aumentar el riesgo de retención urinaria.
- Pacientes con riesgo de sufrir convulsiones.
- Se recomienda tener precaución en pacientes epilépticos y pacientes con riesgo de sufrir convulsiones.

- Niños: el uso de la formulación de comprimidos recubiertos no se recomienda para niños de menos de 6 años de edad, ya que ésta formulación no permite el ajuste adecuado de la dosis.
- Se recomienda utilizar la formulación pediátrica de cetirizina.
- Pruebas cutáneas para alergia: las pruebas cutáneas para alergia son inhibidas por los antihistamínicos, y se recomienda un periodo de lavado de 3 días antes de realizarlas.
- Alimentos: la extensión de la absorción de cetirizina no disminuye con los alimentos, aunque la velocidad de absorción disminuye.
- Excipientes: - sorbitol: (diclorhidrato de cetirizina, 1 mg/ml, solución oral): este producto contiene sorbitol. los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deberán tomar este medicamento. - parabenos: (diclorhidrato de cetirizina, 1 mg/ml, solución oral y diclorhidrato de cetirizina, 10 mg/ml, gotas orales, solución): estos productos contienen metilparahidroxibenzoato o propilparahidroxibenzoato, los cuales pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).
- Embarazo: Fertilidad: no existen datos relevantes disponibles. Embarazo: se debe tener cuidado cuando se prescriba a una mujer embarazada. para cetirizina se tiene muy poca información clínica sobre la exposición durante el embarazo. Los estudios con animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal.
- Lactancia: se debe tener precaución cuando se prescriba cetirizina a una mujer que amamanta. la cetirizina es excretada en la leche humana a concentraciones que representan de 25% a 90% de la medida en plasma, dependiendo del tiempo transcurrido después de la administración.
- Sorbitol: este producto contiene sorbitol. los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deberán tomar este medicamento.
- Parabenos: este producto contiene metilparahidroxibenzoato o propilparahidroxibenzoato, los cuales pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017012066, 2017012072, 2017012067 emitidos mediante Acta No. 01 de 2017, numeral 3.1.9.6 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 Indicaciones
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias
- Modificación de Interacciones



- Modificación del ítem de Embarazo y Lactancia
- Modificación de Reacciones Adversas
- Inserto versión NCDS04 (2-febrero-2017)
- Información Para Prescribir versión NCDS04 (2-febrero-2017)

#### Nueva Dosificación:

Los comprimidos deben ser ingeridos con un vaso de líquido.

Las gotas deben ser diluidas en líquido, mientras que la solución puede ser ingerida como tal.

#### Vía de Administración

Para uso oral.

##### Adultos

10 mg (20 gotas o 10 ml de solución oral o 1 comprimido o 1 cápsula) una vez al día.

Una dosis inicial de 5 mg (10 gotas o 5 ml de solución oral o la mitad del comprimido) puede ser propuesta, si proporciona un control satisfactorio de los síntomas.

##### Niños

Niños de 2 a 6 años de edad

2.5 mg (5 gotas ó 2.5 ml de solución oral) dos veces al día.

Niños de 6 a 12 años de edad

5 mg (10 gotas o 5 ml de solución oral o a la mitad del comprimido) dos veces al día.

Niños mayores de 12 años de edad

10 mg una vez al día (20 gotas o 10 ml de solución oral o 1 comprimido o 1 cápsula) una vez al día.

##### Ancianos

La información no sugiere que la dosis deba ser reducida en adultos mayores, siempre y cuando la función renal sea normal.

#### Insuficiencia Renal

Debido a que la cetirizina se excreta principalmente por la vía renal, se puede utilizar en casos en que no exista un tratamiento alternativo, los intervalos de dosis deben ser individualizados, de acuerdo con la función renal. Referirse a la siguiente tabla y ajustar la dosis según se indica. Para utilizar esta tabla de dosificación, se requiere un cálculo de la depuración de creatinina ( $CL_{cr}$ ) del paciente en ml/min. La  $CL_{cr}$  (ml/min) puede calcularse con base en la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) utilizando la siguiente fórmula:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{edad}(\text{años})] \times \text{peso}(\text{kg})}{72 \times \text{creatinina sérica}(\text{mg/dL})} \quad (\times 0.85 \text{ en mujeres})$$

### Ajuste de la dosis para pacientes adultos con insuficiencia renal

Grupo	Depuración de Creatinina (ml/min)	Dosis y frecuencia
Normal	≥80	10 mg una vez al día
Leve	50 – 79	10 mg una vez al día
Moderado	30 – 49	5 mg una vez al día
Severo	< 30	5 mg una vez cada 2 días
Insuf. renal terminal - Pacientes con diálisis	< 10	Contraindicado

En pacientes pediátricos que sufren de insuficiencia renal, la dosis deberá ser ajustada en base individual, tomando en cuenta la depuración renal, su edad y peso corporal del paciente.

#### Insuficiencia Hepática

No se requiere ajustar la dosis en pacientes que solamente presentan insuficiencia hepática.

#### Pacientes con insuficiencia hepática e insuficiencia renal

Se recomienda ajustar la dosis

#### Nuevas Indicaciones:

Para el alivio de:

- Los síntomas nasales y oculares de la rinitis alérgica estacional y perenne.
- Síntomas de urticaria idiopática crónica

#### Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

##### Nuevas Contraindicaciones

Cetirizina está contraindicada en:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los constituyentes de esta formulación, a hidroxizina o a cualquier derivado de la piperazina
- Pacientes con insuficiencia renal severa, con una depuración de creatinina menor a 10 ml/min.

#### Nuevas Advertencias y Precauciones

#### Alcohol

A dosis terapéuticas, no se han demostrado interacciones clínicamente significativas con el alcohol (para un nivel de alcohol en sangre de 0.5 g/L). Sin

embargo, se recomienda tener precaución si se ingiere alcohol de manera concomitante. Aumento del riesgo de retención urinaria

Debe tenerse precaución en pacientes con factores predisponentes para retención urinaria (ej., lesión de la médula espinal, hiperplasia prostática), ya que cetirizina puede aumentar el riesgo de retención urinaria.

#### Pacientes con riesgo de sufrir convulsiones

Se recomienda tener precaución en pacientes epilépticos y pacientes con riesgo de sufrir convulsiones.

#### Reacciones cutáneas

Se puede presentar prurito y/o urticaria cuando se suspende el uso de cetirizina, incluso si dichos síntomas no estuvieron presentes antes del inicio del tratamiento. En algunos casos, los síntomas pueden ser intensos y pueden requerir que se reinicie el tratamiento. Los síntomas deben solucionarse cuando se reinicie el tratamiento.

#### Niños

El uso de la formulación de comprimidos recubiertos no se recomienda para niños de menos de 6 años de edad, ya que esta formulación no permite el ajuste adecuado de la dosis. Se recomienda utilizar la formulación pediátrica de cetirizina.

Por favor tome en cuenta que, en algunos mercados, los comprimidos recubiertos pueden no estar indicado en niños menores de 12 años y mayores

El uso de la formulación de cápsulas rígidas no se recomienda en niños menores de 12 años debido a que esta formulación no permite una adaptación apropiada de la dosis. Se recomienda utilizar una formulación pediátrica de cetirizina.

#### Pruebas cutáneas para alergia

Las pruebas cutáneas para alergia son inhibidas por los antihistamínicos, y se recomienda un periodo de lavado de 3 días antes de realizarlas.

#### Alimentos

La extensión de la absorción de cetirizina no disminuye con los alimentos, aunque la velocidad de absorción disminuye.

#### Nuevas Interacciones:

Debido a la farmacocinética, farmacodinámica y al perfil de tolerancia de cetirizina, no se esperan interacciones con este antihistamínico. Tampoco se reportaron interacciones farmacodinámicas ni farmacocinéticas significativas en estudios de

interacciones fármaco-fármaco realizados, notablemente con pseudoefedrina o teofilina (400 mg/día).

#### Alcohol y otros depresores del SNC

En pacientes sensibles, el uso concurrente de alcohol u otros depresores del SNC puede causar una disminución adicional del estado de alerta y deterioro del desempeño, aunque la cetirizina no potencializa el efecto del alcohol (niveles sanguíneos de 0.5 g/L).

#### Nuevo ítem de Embarazo y Lactancia

##### Fertilidad

- 
- Los datos disponibles sobre la fertilidad en humanos son limitados, pero no se ha identificado ninguna preocupación por la seguridad.
- Los datos en animales no muestran ninguna preocupación por la seguridad para la reproducción en humanos.

##### Nuevo ítem de Embarazo

- Se debe tener cuidado cuando se prescriba a una mujer embarazada.
- Para cetirizina, los datos recolectados de forma prospectiva sobre los resultados de embarazos no indican un potencial de toxicidad materna o fetal/embrionaria sobre las tasas iniciales.
- Los estudios con animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal.

##### Nuevo ítem de Lactancia

- Se debe tener precaución cuando se prescriba cetirizina a una mujer que amamanta.
- La cetirizina es excretada en la leche humana a concentraciones que representan de 25% a 90% de la medida en plasma, dependiendo del tiempo transcurrido después de la administración.

##### Capacidad para realizar tareas que requieren juicio, habilidades motoras o cognitivas

- Las mediciones objetivas sobre la capacidad para manejar, la latencia del sueño y el desempeño en la línea de ensamblado, no han demostrado ningún efecto clínicamente relevante con la dosis recomendada de 10 mg.

- Sin embargo, los pacientes que presenten somnolencia deben evitar manejar, involucrarse en actividades potencialmente riesgosas u operar maquinaria.
- Los pacientes que pretendan manejar, o involucrarse en actividades potencialmente riesgosas o en la operación de maquinaria, no deben exceder la dosis recomendada y deben tomar en cuenta su respuesta al medicamento.

## Nuevas Reacciones Adversas

### Datos de Estudios Clínicos

- Los estudios clínicos han demostrado que cetirizina con la dosis recomendada, tiene efectos adversos menores sobre el SNC, incluyendo somnolencia, fatiga, mareo y cefalea.
- En algunos casos, se ha reportado la estimulación paradójica del SNC.
- Aunque cetirizina es un antagonista selectivo de los receptores H<sub>1</sub> periféricos y está relativamente libre de actividad anticolinérgica, se han reportado casos aislados de dificultad miccional, trastornos oculares de acomodación y boca seca.
- Se han reportado casos de función hepática anormal con elevación de las enzimas hepáticas acompañada de elevación de la bilirrubina. La mayoría se resuelven al suspender el tratamiento con cetirizina
- Los estudios clínicos doble ciego controlados que compararon cetirizina con placebo u otros antihistamínicos con la dosis recomendada (10 mg al día para cetirizina), de los cuales se obtuvieron datos de seguridad cuantificados, incluyeron más de 3200 sujetos expuestos a cetirizina.
- De este agrupamiento, las siguientes reacciones adversas fueron reportadas para 10 mg de cetirizina en los estudios controlados con placebo, con índices de 1.0 % o mayores:

Reacciones Adversas (Término de Reacciones Adversas de la OMS)	Cetirizina 10 mg (n= 3260)	Placebo (n = 3061)
Cuerpo como un todo – trastornos generales Fatiga	1.63 %	0.95 %
Trastornos del sistema nervioso central y periférico Mareo Cefalea	1.10 % 7.42 %	0.98 % 8.07 %
Trastornos del sistema gastrointestinal Dolor abdominal Boca seca Náusea	0.98 % 2.09 % 1.07 %	1.08 % 0.82 % 1.14 %
Trastornos psiquiátricos Somnolencia	9.63 %	5.00 %
Trastornos del sistema respiratorio Faringitis	1.29 %	1.34 %

Aunque, estadísticamente más común que con placebo, la somnolencia fue de leve a moderada en la mayoría de los casos.

Las pruebas objetivas, como se observó en otros estudios, demostraron que las actividades comunes diarias no se ven afectadas en voluntarios jóvenes sanos.  
Población pediátrica

Las reacciones adversas con índices de 1 % ó mayores en niños de 6 meses a 12 años de edad, incluidos en los estudios controlados con placebo son:

Reacciones Adversas (Término de Reacciones Adversas de la OMS)	Cetirizina (n=1656)	Placebo (n =1294)
Trastornos del sistema gastrointestinal Diarrea	1.0 %	0.6 %
Trastornos psiquiátricos Somnolencia	1.8 %	1.4 %
Trastornos del sistema respiratorio Rinitis	1.4 %	1.1 %

Cuerpo como un todo – trastornos generales Fatiga	1.0 %	0.3 %
--	-------	-------

Datos post comercialización:

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) se enlistan a continuación por clase de sistema u órgano de MedDRA y por frecuencia.

Las frecuencias se definen como:

Muy común  $\geq 1/10$

Común  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$

Poco común  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$

Raro  $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$

Muy raro  $< 1/10000$

Desconocido (no puede calcularse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Muy raro: trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

Raro: hipersensibilidad

Muy raro: choque anafiláctico

Trastornos de metabolismo y nutrición

Desconocido: aumento de apetito

Trastornos psiquiátricos

Poco común: agitación

Raro: agresión, confusión, depresión, alucinación, insomnio

Muy raro: tics

Desconocido: ideación suicida

Trastornos del sistema nervioso

Poco común: parestesia

Raro: convulsiones

Muy raro: parageusia, disquinesia, distonía, síncope, temblor

Desconocida: amnesia, alteración de la memoria

Trastornos oculares

Muy raro: trastorno de acomodación, visión borrosa, oculogiración

Trastornos de oído y laberinto

Desconocido: vértigo

Trastornos cardiacos

Raro: taquicardia

Trastornos gastrointestinales  
Poco común: diarrea

Trastornos hepato biliares  
Raro: función hepática anormal (aumento de transaminasas, aumento de bilirrubina en sangre, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de gamma-glutamyltransferasa)

Trastornos de piel y tejido subcutáneo  
Poco común: prurito, erupción  
Raro: urticaria  
Muy raro: angioedema, erupción medicamentosa fija

Trastornos renales y urinarios  
Muy raro: disuria, enuresis  
Desconocido: retención urinaria.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración  
Poco común: astenia, malestar  
Raro: edema  
Investigaciones  
Raro: aumento de peso.

Reacciones Cutáneas que ocurren después de la discontinuación de cetirizina  
Después de la discontinuación de cetirizina, se han reportado prurito (comezón intensa) y/o urticaria.

Nueva Sobredosis  
Síntomas y signos

Los síntomas observados después de la sobredosis de cetirizina se asocian principalmente con efectos sobre el SNC, o con signos que podrían sugerir un efecto anticolinérgico.

Los eventos adversos reportados después de la ingesta de cuando menos 5 veces la dosis recomendada diaria son: confusión, diarrea, mareo, fatiga, cefalea, malestar, midriasis, prurito, inquietud, sedación, somnolencia, estupor, taquicardia, temblores, y retención urinaria.

Tratamiento

No se conoce un antídoto específico para cetirizina.  
En caso de sobredosis, se recomienda el tratamiento sintomático o de apoyo.  
Cetirizina no se elimina de forma eficaz mediante hemodiálisis.



El manejo debe ser conforme a la indicación clínica o a las recomendaciones del centro nacional de intoxicaciones, cuando se encuentre disponible.

#### Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Cetirizina, un metabolito humano de la hidroxizina, es un antagonista potente y selectivo de los receptores- $H_1$  periféricos. Estudios in vitro de unión al receptor no han demostrado una afinidad medible con receptores distintos a los receptores- $H_1$ .

Experimentos ex vivo en ratones demostraron que la administración sistémica de cetirizina no ocupa de manera significativa los receptores- $H_1$  cerebrales.

Además de su efecto anti- $H_1$ , la cetirizina presenta actividad anti-alérgica: con una dosis de 10 mg, una o dos veces al día, inhibe la incorporación de fase tardía de las células inflamatorias, notablemente de los eosinófilos, en la piel y en la conjuntiva de sujetos atópicos sometidos a reto con antígeno, y la dosis de 30 mg/día inhibe el influjo de eosinófilos en el líquido de lavado bronquio-alveolar durante la fase tardía de constricción bronquial inducida por la inhalación de un alérgeno en sujetos asmáticos. Además, cetirizina inhibe la reacción inflamatoria de fase tardía inducida en pacientes con urticaria crónica mediante la administración intradérmica de calicreína.

Asimismo, regula a la baja la expresión de moléculas de adhesión, tales como ICAM-1 y VCAM-1, que son marcadores de inflamación alérgica.

Estudios en voluntarios sanos mostraron que cetirizina, con dosis de 5 y 10 mg, inhibe fuertemente las reacciones de roncha y eritema inducidas por concentraciones muy altas de histamina en la piel, pero no se ha establecido la correlación con la eficacia. El inicio de la actividad después de una dosis única de 10 mg, se presenta en un lapso de 20 minutos en el 50 % de los sujetos y en un lapso de una hora en el 95 %. Esta actividad persiste al menos 24 horas después de una sola administración. En un estudio de seis semanas, controlado con placebo de 186 pacientes con rinitis alérgica y asma concomitante leve a moderada, 10 mg de cetirizina una vez al día mejoraron los síntomas de la rinitis y no alteraron la función pulmonar. Este estudio respalda la seguridad de administrar cetirizina a pacientes alérgicos con asma leve a moderada

En un estudio controlado con placebo, la cetirizina administrada en una alta dosis diaria de 60 mg por siete días no causó una prolongación estadísticamente significativa del intervalo QT.

En la posología recomendada, cetirizina ha demostrado mejorar la calidad de vida de los pacientes con rinitis alérgica perenne y estacional.

En un estudio de 35 días, con niños de entre 5 y 12 años de edad, no se observó tolerancia al efecto antihistamínico (supresión de la reacción de roncha y eritema) de cetirizina. Cuando el tratamiento con cetirizina es suspendido después de la administración repetida, la piel recupera su reactividad normal a histamina en un lapso de 3 días.

## Farmacocinética

### Absorción

No se observó acumulación para cetirizina después de las dosis diarias de 10 mg, por 10 días. La concentración plasmática máxima en estado de equilibrio, es de aproximadamente 300 ng/ml y se alcanza en un lapso de  $1.0 \pm 0.5$  h.

La distribución de los parámetros farmacocinéticos tales como la concentración plasmática máxima (Cmax) y el área bajo la curva (AUC) es unimodal

El grado de absorción de cetirizina no disminuye con los alimentos, aunque la velocidad de absorción disminuye. El grado de biodisponibilidad es similar cuando cetirizina se administra en soluciones, cápsulas o comprimidos.

### Distribución

El volumen aparente de distribución es de 0.50 l/kg. La unión a proteínas plasmáticas de cetirizina es de  $93 \pm 0.3\%$ . Cetirizina no modifica la unión a proteínas de warfarina.

### Metabolismo y eliminación

Cetirizina no es sometida a metabolismo amplio de primer paso. Cerca de dos terceras partes de la dosis se excretan en la orina. La vida media terminal es de aproximadamente 10 horas.

Cetirizina muestra una farmacocinética lineal en el rango de 5 a 60 mg.

### Poblaciones especiales de pacientes

#### Niños

La vida media de cetirizina fue de aproximadamente 6 horas en niños de 6-12 años y de 5 horas en niños de 2-6 años.

#### Ancianos

Después de una sola dosis oral de 10 mg, la vida media aumentó aproximadamente un 50 % y la depuración disminuyó un 40 %, en 16 sujetos ancianos en comparación con sujetos más jóvenes. La disminución de la depuración de cetirizina en estos voluntarios ancianos, pareció estar relacionada con la disminución de su función renal.

### Insuficiencia renal

La farmacocinética del fármaco fue similar en pacientes con insuficiencia leve (depuración de creatinina mayor a 40 ml/min) y voluntarios sanos. Los pacientes con un deterioro renal moderado tuvieron un aumento de la vida media de tres veces y una disminución del 70% en la depuración, en comparación con los voluntarios sanos.

Los pacientes con hemodiálisis (depuración de creatinina menor a 7 ml/min), después de la administración de una sola dosis oral de 10 mg de cetirizina, tuvieron un aumento en la vida media de tres veces y una disminución del 70% en la depuración, en comparación con sujetos normales. Cetirizina presentó una depuración pobre con la hemodiálisis. Se requiere el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal de moderada a severa.

#### Insuficiencia hepática

Los pacientes con enfermedades hepáticas crónicas (cirrosis hepatocelular, colestásica y biliar) después de la administración de una dosis única de 10 ó 20 mg de cetirizina, tuvieron un incremento del 50% en la vida media junto con una disminución del 40% en la depuración, en comparación con sujetos sanos.

El ajuste de la dosis únicamente es necesario en pacientes con insuficiencia hepática que de manera concomitante presentan insuficiencia renal.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 01 de 2017, numeral 3.1.9.6., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- **Modificación de Dosificación**
- **Modificación de Indicaciones**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias**
- **Modificación de Interacciones**
- **Modificación del ítem de Embarazo y Lactancia**
- **Modificación de Reacciones Adversas**
- **Inserto versión NCDS04 (2-febrero-2017) allegados mediante radicados 2017178338, 2017178334, 2017178384**
- **Información Para Prescribir versión NCDS04 (2-febrero-2017) allegados mediante radicados 2017178338, 2017178334, 2017178384**

#### Nueva Dosificación:

Los comprimidos deben ser ingeridos con un vaso de líquido.

Las gotas deben ser diluidas en líquido, mientras que la solución puede ser ingerida como tal.

### Vía de Administración

Para uso oral.

#### Adultos

10 mg (20 gotas o 10 ml de solución oral o 1 comprimido o 1 cápsula) una vez al día.

Una dosis inicial de 5 mg (10 gotas o 5 ml de solución oral o la mitad del comprimido) puede ser propuesta, si proporciona un control satisfactorio de los síntomas.

#### Niños

Niños de 2 a 6 años de edad

2.5 mg (5 gotas ó 2.5 ml de solución oral) dos veces al día.

Niños de 6 a 12 años de edad

5 mg (10 gotas o 5 ml de solución oral o a la mitad del comprimido) dos veces al día.

Niños mayores de 12 años de edad

10 mg una vez al día (20 gotas o 10 ml de solución oral o 1 comprimido o 1 cápsula) una vez al día.

#### Ancianos

La información no sugiere que la dosis deba ser reducida en adultos mayores, siempre y cuando la función renal sea normal.

#### Insuficiencia Renal

Debido a que la cetirizina se excreta principalmente por la vía renal, se puede utilizar en casos en que no exista un tratamiento alternativo, los intervalos de dosis deben ser individualizados, de acuerdo con la función renal. Referirse a la siguiente tabla y ajustar la dosis según se indica. Para utilizar esta tabla de dosificación, se requiere un cálculo de la depuración de creatinina ( $CL_{cr}$ ) del paciente en ml/min. La  $CL_{cr}$  (ml/min) puede calcularse con base en la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) utilizando la siguiente fórmula:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{edad}(\text{años})] \times \text{peso}(\text{kg})}{72 \times \text{creatinina sérica}(\text{mg/dL})} \quad (\times 0.85 \text{ en mujeres})$$

#### Ajuste de la dosis para pacientes adultos con insuficiencia renal

Grupo	Depuración de Creatinina (ml/min)	Dosis y frecuencia
-------	-----------------------------------	--------------------

Normal	≥80	10 mg una vez al día
Leve	50 – 79	10 mg una vez al día
Moderado	30 – 49	5 mg una vez al día
Severo	< 30	5 mg una vez cada 2 días
Insuf. renal terminal - Pacientes con diálisis	< 10	Contraindicado

En pacientes pediátricos que sufren de insuficiencia renal, la dosis deberá ser ajustada en base individual, tomando en cuenta la depuración renal, su edad y peso corporal del paciente.

### Insuficiencia Hepática

No se requiere ajustar la dosis en pacientes que solamente presentan insuficiencia hepática.

### Pacientes con insuficiencia hepática e insuficiencia renal

Se recomienda ajustar la dosis

### Nuevas Indicaciones:

Para el alivio de:

- Los síntomas nasales y oculares de la rinitis alérgica estacional y perenne.
- Síntomas de urticaria idiopática crónica

### Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

#### Nuevas Contraindicaciones

Cetirizina está contraindicada en:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los constituyentes de esta formulación, a hidroxizina o a cualquier derivado de la piperazina
- Pacientes con insuficiencia renal severa, con una depuración de creatinina menor a 10 ml/min.

### Nuevas Advertencias y Precauciones

#### Alcohol

A dosis terapéuticas, no se han demostrado interacciones clínicamente significativas con el alcohol (para un nivel de alcohol en sangre de 0.5 g/L). Sin embargo, se recomienda tener precaución si se ingiere alcohol de manera concomitante. Aumento del riesgo de retención urinaria

Debe tenerse precaución en pacientes con factores predisponentes para retención urinaria (ej., lesión de la médula espinal, hiperplasia prostática), ya que cetirizina puede aumentar el riesgo de retención urinaria.

### **Pacientes con riesgo de sufrir convulsiones**

Se recomienda tener precaución en pacientes epilépticos y pacientes con riesgo de sufrir convulsiones.

### **Reacciones cutáneas**

Se puede presentar prurito y/o urticaria cuando se suspende el uso de cetirizina, incluso si dichos síntomas no estuvieron presentes antes del inicio del tratamiento. En algunos casos, los síntomas pueden ser intensos y pueden requerir que se reinicie el tratamiento. Los síntomas deben solucionarse cuando se reinicie el tratamiento.

### **Niños**

El uso de la formulación de comprimidos recubiertos no se recomienda para niños de menos de 6 años de edad, ya que esta formulación no permite el ajuste adecuado de la dosis. Se recomienda utilizar la formulación pediátrica de cetirizina.

Por favor tome en cuenta que, en algunos mercados, los comprimidos recubiertos pueden no estar indicado en niños menores de 12 años y mayores

El uso de la formulación de cápsulas rígidas no se recomienda en niños menores de 12 años debido a que esta formulación no permite una adaptación apropiada de la dosis. Se recomienda utilizar una formulación pediátrica de cetirizina.

### **Pruebas cutáneas para alergia**

Las pruebas cutáneas para alergia son inhibidas por los antihistamínicos, y se recomienda un periodo de lavado de 3 días antes de realizarlas.

### **Alimentos**

La extensión de la absorción de cetirizina no disminuye con los alimentos, aunque la velocidad de absorción disminuye.

### **Nuevas Interacciones:**

Debido a la farmacocinética, farmacodinámica y al perfil de tolerancia de cetirizina, no se esperan interacciones con este antihistamínico. Tampoco se reportaron interacciones farmacodinámicas ni farmacocinéticas significativas en estudios de interacciones fármaco-fármaco realizados, notablemente con pseudoefedrina o teofilina (400 mg/día).

### **Alcohol y otros depresores del SNC**

En pacientes sensibles, el uso concurrente de alcohol u otros depresores del SNC puede causar una disminución adicional del estado de alerta y deterioro del desempeño, aunque la cetirizina no potencializa el efecto del alcohol (niveles sanguíneos de 0.5 g/L).

### Nuevo ítem de Embarazo y Lactancia Fertilidad

- 
- Los datos disponibles sobre la fertilidad en humanos son limitados, pero no se ha identificado ninguna preocupación por la seguridad.
- Los datos en animales no muestran ninguna preocupación por la seguridad para la reproducción en humanos.

### Nuevo ítem de Embarazo

- Se debe tener cuidado cuando se prescriba a una mujer embarazada.
- Para cetirizina, los datos recolectados de forma prospectiva sobre los resultados de embarazos no indican un potencial de toxicidad materna o fetal/embrionaria sobre las tasas iniciales.
- Los estudios con animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal.

### Nuevo ítem de Lactancia

- Se debe tener precaución cuando se prescriba cetirizina a una mujer que amamanta.
- La cetirizina es excretada en la leche humana a concentraciones que representan de 25% a 90% de la medida en plasma, dependiendo del tiempo transcurrido después de la administración.

### Capacidad para realizar tareas que requieren juicio, habilidades motoras o cognitivas

- Las mediciones objetivas sobre la capacidad para manejar, la latencia del sueño y el desempeño en la línea de ensamblado, no han demostrado ningún efecto clínicamente relevante con la dosis recomendada de 10 mg.
- Sin embargo, los pacientes que presenten somnolencia deben evitar manejar, involucrarse en actividades potencialmente riesgosas u operar maquinaria.
- Los pacientes que pretendan manejar, o involucrarse en actividades potencialmente riesgosas o en la operación de maquinaria, no deben

**exceder la dosis recomendada y deben tomar en cuenta su respuesta al medicamento.**

### **Nuevas Reacciones Adversas Datos de Estudios Clínicos**

- Los estudios clínicos han demostrado que cetirizina con la dosis recomendada, tiene efectos adversos menores sobre el SNC, incluyendo somnolencia, fatiga, mareo y cefalea.
- En algunos casos, se ha reportado la estimulación paradójica del SNC.
- Aunque cetirizina es un antagonista selectivo de los receptores H<sub>1</sub> periféricos y está relativamente libre de actividad anticolinérgica, se han reportado casos aislados de dificultad miccional, trastornos oculares de acomodación y boca seca.
- Se han reportado casos de función hepática anormal con elevación de las enzimas hepáticas acompañada de elevación de la bilirrubina. La mayoría se resuelven al suspender el tratamiento con cetirizina
- Los estudios clínicos doble ciego controlados que compararon cetirizina con placebo u otros antihistamínicos con la dosis recomendada (10 mg al día para cetirizina), de los cuales se obtuvieron datos de seguridad cuantificados, incluyeron más de 3200 sujetos expuestos a cetirizina.
- De este agrupamiento, las siguientes reacciones adversas fueron reportadas para 10 mg de cetirizina en los estudios controlados con placebo, con índices de 1.0 % o mayores:



Reacciones Adversas (Término de Reacciones Adversas de la OMS)	Cetirizina 10 mg (n= 3260)	Placebo (n = 3061)
Cuerpo como un todo – trastornos generales Fatiga	1.63 %	0.95 %
Trastornos del sistema nervioso central y periférico Mareo Cefalea	1.10 % 7.42 %	0.98 % 8.07 %
Trastornos del sistema gastrointestinal Dolor abdominal Boca seca Náusea	0.98 % 2.09 % 1.07 %	1.08 % 0.82 % 1.14 %
Trastornos psiquiátricos Somnolencia	9.63 %	5.00 %
Trastornos del sistema respiratorio Faringitis	1.29 %	1.34 %

Aunque, estadísticamente más común que con placebo, la somnolencia fue de leve a moderada en la mayoría de los casos.

Las pruebas objetivas, como se observó en otros estudios, demostraron que las actividades comunes diarias no se ven afectadas en voluntarios jóvenes sanos.

#### Población pediátrica

Las reacciones adversas con índices de 1 % ó mayores en niños de 6 meses a 12 años de edad, incluidos en los estudios controlados con placebo son:

Reacciones Adversas (Término de Reacciones Adversas de la OMS)	Cetirizina (n=1656)	Placebo (n =1294)
Trastornos del sistema gastrointestinal Diarrea	1.0 %	0.6 %
Trastornos psiquiátricos Somnolencia	1.8 %	1.4 %

<b>Trastornos del sistema respiratorio</b>		
<b>Rinitis</b>	<b>1.4 %</b>	<b>1.1 %</b>
<b>Cuerpo como un todo – trastornos generales</b>		
<b>Fatiga</b>	<b>1.0 %</b>	<b>0.3 %</b>

**Datos post comercialización:**

**Las reacciones adversas al medicamento (RAM) se enlistan a continuación por clase de sistema u órgano de MedDRA y por frecuencia.**

**Las frecuencias se definen como:**

**Muy común  $\geq 1/10$**

**Común  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$**

**Poco común  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$**

**Raro  $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$**

**Muy raro  $< 1/10000$**

**Desconocido (no puede calcularse a partir de los datos disponibles).**

**Trastornos del sistema sanguíneo y linfático**

**Muy raro: trombocitopenia**

**Trastornos del sistema inmunológico**

**Raro: hipersensibilidad**

**Muy raro: choque anafiláctico**

**Trastornos de metabolismo y nutrición**

**Desconocido: aumento de apetito**

**Trastornos psiquiátricos**

**Poco común: agitación**

**Raro: agresión, confusión, depresión, alucinación, insomnio**

**Muy raro: tics**

**Desconocido: ideación suicida**

**Trastornos del sistema nervioso**

**Poco común: parestesia**

**Raro: convulsiones**

**Muy raro: parageusia, disquinesia, distonía, síncope, temblor**

**Desconocida: amnesia, alteración de la memoria**

**Trastornos oculares**

**Muy raro: trastorno de acomodación, visión borrosa, oculogiración**

**Trastornos de oído y laberinto**

**Desconocido: vértigo**

## Trastornos cardiacos

Raro: taquicardia

## Trastornos gastrointestinales

Poco común: diarrea

## Trastornos hepatobiliares

Raro: función hepática anormal (aumento de transaminasas, aumento de bilirrubina en sangre, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de gamma-glutamilttransferasa)

## Trastornos de piel y tejido subcutáneo

Poco común: prurito, erupción

Raro: urticaria

Muy raro: angioedema, erupción medicamentosa fija

## Trastornos renales y urinarios

Muy raro: disuria, enuresis

Desconocido: retención urinaria.

## Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Poco común: astenia, malestar

Raro: edema

Investigaciones

Raro: aumento de peso.

**Reacciones Cutáneas que ocurren después de la discontinuación de cetirizina**

Después de la discontinuación de cetirizina, se han reportado prurito (comezón intensa) y/o urticaria.

## Nueva Sobredosis

### Síntomas y signos

Los síntomas observados después de la sobredosis de cetirizina se asocian principalmente con efectos sobre el SNC, o con signos que podrían sugerir un efecto anticolinérgico.

Los eventos adversos reportados después de la ingesta de cuando menos 5 veces la dosis recomendada diaria son: confusión, diarrea, mareo, fatiga, cefalea, malestar, midriasis, prurito, inquietud, sedación, somnolencia, estupor, taquicardia, temblores, y retención urinaria.

## Tratamiento

**No se conoce un antídoto específico para cetirizina.**

**En caso de sobredosis, se recomienda el tratamiento sintomático o de apoyo.**

**Cetirizina no se elimina de forma eficaz mediante hemodiálisis.**

**El manejo debe ser conforme a la indicación clínica o a las recomendaciones del centro nacional de intoxicaciones, cuando se encuentre disponible.**

### **Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos**

**Cetirizina, un metabolito humano de la hidroxizina, es un antagonista potente y selectivo de los receptores-H<sub>1</sub> periféricos. Estudios in vitro de unión al receptor no han demostrado una afinidad medible con receptores distintos a los receptores-H<sub>1</sub>.**

**Experimentos ex vivo en ratones demostraron que la administración sistémica de cetirizina no ocupa de manera significativa los receptores-H<sub>1</sub> cerebrales.**

**Además de su efecto anti-H<sub>1</sub>, la cetirizina presenta actividad anti-alérgica: con una dosis de 10 mg, una o dos veces al día, inhibe la incorporación de fase tardía de las células inflamatorias, notablemente de los eosinófilos, en la piel y en la conjuntiva de sujetos atópicos sometidos a reto con antígeno, y la dosis de 30 mg/día inhibe el influjo de eosinófilos en el líquido de lavado bronquio-alveolar durante la fase tardía de constricción bronquial inducida por la inhalación de un alérgeno en sujetos asmáticos. Además, cetirizina inhibe la reacción inflamatoria de fase tardía inducida en pacientes con urticaria crónica mediante la administración intradérmica de caliceína.**

**Asimismo, regula a la baja la expresión de moléculas de adhesión, tales como ICAM-1 y VCAM-1, que son marcadores de inflamación alérgica.**

**Estudios en voluntarios sanos mostraron que cetirizina, con dosis de 5 y 10 mg, inhibe fuertemente las reacciones de roncha y eritema inducidas por concentraciones muy altas de histamina en la piel, pero no se ha establecido la correlación con la eficacia. El inicio de la actividad después de una dosis única de 10 mg, se presenta en un lapso de 20 minutos en el 50 % de los sujetos y en un lapso de una hora en el 95 %. Esta actividad persiste al menos 24 horas después de una sola administración. En un estudio de seis semanas, controlado con placebo de 186 pacientes con rinitis alérgica y asma concomitante leve a moderada, 10 mg de cetirizina una vez al día mejoraron los síntomas de la rinitis y no alteraron la función pulmonar. Este estudio respalda la seguridad de administrar cetirizina a pacientes alérgicos con asma leve a moderada**

En un estudio controlado con placebo, la cetirizina administrada en una alta dosis diaria de 60 mg por siete días no causó una prolongación estadísticamente significativa del intervalo QT.

En la posología recomendada, cetirizina ha demostrado mejorar la calidad de vida de los pacientes con rinitis alérgica perenne y estacional.

En un estudio de 35 días, con niños de entre 5 y 12 años de edad, no se observó tolerancia al efecto antihistamínico (supresión de la reacción de roncha y eritema) de cetirizina. Cuando el tratamiento con cetirizina es suspendido después de la administración repetida, la piel recupera su reactividad normal a histamina en un lapso de 3 días.

## Farmacocinética

### Absorción

No se observó acumulación para cetirizina después de las dosis diarias de 10 mg, por 10 días. La concentración plasmática máxima en estado de equilibrio, es de aproximadamente 300 ng/ml y se alcanza en un lapso de  $1.0 \pm 0.5$  h.

La distribución de los parámetros farmacocinéticos tales como la concentración plasmática máxima (Cmax) y el área bajo la curva (AUC) es unimodal

El grado de absorción de cetirizina no disminuye con los alimentos, aunque la velocidad de absorción disminuye. El grado de biodisponibilidad es similar cuando cetirizina se administra en soluciones, cápsulas o comprimidos.

### Distribución

El volumen aparente de distribución es de 0.50 l/kg. La unión a proteínas plasmáticas de cetirizina es de  $93 \pm 0.3\%$ . Cetirizina no modifica la unión a proteínas de warfarina.

### Metabolismo y eliminación

Cetirizina no es sometida a metabolismo amplio de primer paso. Cerca de dos terceras partes de la dosis se excretan en la orina. La vida media terminal es de aproximadamente 10 horas.

Cetirizina muestra una farmacocinética lineal en el rango de 5 a 60 mg.

## Poblaciones especiales de pacientes

### Niños

La vida media de cetirizina fue de aproximadamente 6 horas en niños de 6-12 años y de 5 horas en niños de 2-6 años.

### Ancianos

Después de una sola dosis oral de 10 mg, la vida media aumentó aproximadamente un 50 % y la depuración disminuyó un 40 %, en 16 sujetos ancianos en comparación con sujetos más jóvenes. La disminución de la depuración de cetirizina en estos voluntarios ancianos, pareció estar relacionada con la disminución de su función renal.

### Insuficiencia renal

La farmacocinética del fármaco fue similar en pacientes con insuficiencia leve (depuración de creatinina mayor a 40 ml/min) y voluntarios sanos. Los pacientes con un deterioro renal moderado tuvieron un aumento de la vida media de tres veces y una disminución del 70% en la depuración, en comparación con los voluntarios sanos.

Los pacientes con hemodiálisis (depuración de creatinina menor a 7 ml/min), después de la administración de una sola dosis oral de 10 mg de cetirizina, tuvieron un aumento en la vida media de tres veces y una disminución del 70% en la depuración, en comparación con sujetos normales. Cetirizina presentó una depuración pobre con la hemodiálisis. Se requiere el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal de moderada a severa.

### Insuficiencia hepática

Los pacientes con enfermedades hepáticas crónicas (cirrosis hepatocelular, colestásica y biliar) después de la administración de una dosis única de 10 ó 20 mg de cetirizina, tuvieron un incremento del 50% en la vida media junto con una disminución del 40% en la depuración, en comparación con sujetos sanos.

El ajuste de la dosis únicamente es necesario en pacientes con insuficiencia hepática que de manera concomitante presentan insuficiencia renal.

#### 3.1.2.13 SPIRIVA® RESPIMAT®

Expediente : 19991309  
Radicado : 2016155010  
Fecha : 19/05/2017  
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición: Cada dosis contiene 0.005mg de Tiotropio

Forma farmacéutica: Solución inhaladora

Indicaciones: EPOC: el tiotropio está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Asma: spiriva® respimat® está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento combinado en pacientes adultos con asma que permanecen sintomáticos durante el tratamiento con al menos corticosteroides inhalados.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a sus componentes o a atropínicos. No se recomienda para iniciar tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo. Glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática, obstrucción vesical; evitar el contacto del polvo con la mucosa ocular. Puede presentarse reacciones de hipersensibilidad inmediata. En compromiso renal moderado o severo (depuración de creatinina  $< \text{o} = 50 \text{ ml/min}$ ) monitorizar de cerca. Los medicamentos inhalados pueden ocasionar broncoespasmo inducido por inhalación. No usar más de una vez por día.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017004263 emitido mediante Acta No. 03 de 2017, numeral 3.3.8 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión 20160610-CSA
- Información para prescribir versión 0269-08 del 10 de Junio de 2016

Nuevas indicaciones:

EPOC:

Spiriva® Respimat® está indicado para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con EPOC (incluyendo bronquitis crónica y enfisema), el tratamiento de mantenimiento de la disnea asociada, la mejoría de la calidad de vida comprometida por la EPOC y la reducción de las exacerbaciones.

ASMA:

Spiriva® Respimat® está indicado como tratamiento de mantenimiento complementario para la mejoría de los síntomas de asma, la mejoría de la calidad de vida y la reducción de las exacerbaciones en los pacientes de 1 año de edad y mayores con asma, que continúan siendo sintomáticos con la administración de corticoesteroides inhalados.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2017 SEMPB, numeral 3.3.8., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

#### **Indicaciones:**

##### **EPOC:**

**Spiriva® Respimat®** está indicado para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con EPOC (incluyendo bronquitis crónica y enfisema), el tratamiento de mantenimiento de la disnea asociada, la mejoría de la calidad de vida comprometida por la EPOC y la reducción de las exacerbaciones.

##### **ASMA:**

**Spiriva® Respimat®** está indicado como tratamiento de mantenimiento complementario para la mejoría de los síntomas de asma, la mejoría de la calidad de vida y la reducción de las exacerbaciones en los pacientes mayores de 6 años de edad con asma, que continúan siendo sintomáticos con la administración de corticoesteroides inhalados.

#### **Posología y administración**

El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiado a su caso particular, no obstante la dosis recomendada de **SPIRIVA® RESPIMAT®** es la inhalación de la solución pulverizada que se obtiene a partir de dos aplicaciones (*puffs*) una vez al día mediante el inhalador **RESPIMAT®** a la misma hora todos los días .

En el tratamiento del asma, los beneficios completos se observan luego de varias dosis de **SPIRIVA® RESPIMAT®**.

#### **Poblaciones especiales:**

Los pacientes de edad avanzada pueden usar **SPIRIVA® RESPIMAT®** en la dosis recomendada.



Los pacientes con insuficiencia renal pueden usar SPIRIVA® RESPIMAT® en la dosis recomendada. No obstante, como sucede con todos los fármacos cuya excreción es predominantemente renal, se deberá efectuar un estrecho control del uso de SPIRIVA® RESPIMAT® en los pacientes con insuficiencia renal moderada a severa.

Los pacientes con insuficiencia hepática pueden usar SPIRIVA® RESPIMAT® en la dosis recomendada.

### Población pediátrica:

La EPOC normalmente no se produce en los niños.

En asma, la posología recomendada de SPIRIVA® RESPIMAT® en pacientes mayores de 6 años de edad es la inhalación de la solución pulverizada que se obtiene a partir de dos aplicaciones (puffs) una vez al día mediante el inhalador RESPIMAT®, a la misma hora todos los días.

En asma, la posología recomendada de SPIRIVA® RESPIMAT® en pacientes menores de 6 años de edad es la inhalación de la solución pulverizada que se obtiene a partir de una aplicación (puffs) una vez al día mediante el inhalador RESPIMAT®, a la misma hora todos los días (ver Instrucciones de uso).

### Efectos secundarios

Muchos de los efectos indeseados que aquí se citan son atribuibles a las propiedades anticolinérgicas de SPIRIVA® RESPIMAT®.

Se identificaron reacciones adversas al fármaco a partir de datos obtenidos de estudios clínicos y de reportes espontáneos efectuados durante el uso post-aprobación del fármaco.

La base de datos de estudios clínicos para EPOC incluye 3.282 pacientes tratados con SPIRIVA® RESPIMAT® de 7 estudios clínicos comparados con placebo con períodos de tratamiento de entre cuatro semanas y un año, lo que representa 2.440 años-persona de exposición.

La base de datos de estudios clínicos para asma incluye 1930 pacientes tratados con tiotropio de 12 estudios comparados con placebo con períodos de tratamiento de entre doce semanas y un año, lo que representa 1128 años-persona de exposición al tiotropio.

#### Trastornos del metabolismo y la nutrición:

-Deshidratación

#### Trastornos del sistema nervioso:

-Mareos

- insomnio

#### Trastornos oculares:

-Glaucoma

-Aumento de la presión intraocular

-Visión borrosa

#### Trastornos cardíacos:

-Fibrilación auricular

-Palpitaciones

-Taquicardia supraventricular

-Taquicardia

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

-Tos

-Epístaxis

-Faringitis

-Disfonía

-Broncoespasmo

-Laringitis

-Sinusitis

#### Trastornos gastrointestinales:

- Boca seca, usualmente leve
- Estreñimiento
- Candidiasis orofaríngea
- Disfagia
- Enfermedad por reflujo gastroesofágico
- Gingivitis
- Glositis
- Estomatitis
- Obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico

**Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo; Trastornos del sistema inmunitario**

- Exantema
- Prurito
- Edema angioneurótico
- Urticaria
- Infecciones de la piel y úlceras cutáneas
- Piel seca
- Hipersensibilidad (incluyendo reacciones inmediatas)

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:**

- inflamación de las articulaciones

**Trastornos renales y urinarios:**

- Retención urinaria (especialmente en hombres con factores predisponentes)
- Disuria
- Infección de las vías urinarias

**Población pediátrica:**

**La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los pacientes pediátricos son similares en comparación con los adultos.**

**Adicionalmente, la Sala aclara la composición siendo la correcta:**

**Cada puff contiene 2,5 µg de tiotropio equivalente a 3,124 µg de bromuro de tiotropio monohidrato.**

**La Sala recomienda negar el inserto puesto que no se ajusta al presente concepto.**

### **3.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**

#### **3.2.1 MOLÉCULAS NUEVAS**

##### **3.2.1.1 ZINBRYTA®**

Expediente : 20126252  
Radicado : 2017055062 / 2017178679  
Fecha : 06/12/2017  
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.  
Fabricante : Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

Composición:  
Cada mililitro contiene 150mg de Daclizumab Beta

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Zinbryta® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de la esclerosis múltiple (EM) que tienen una respuesta inadecuada a al menos dos tratamientos modificadores de la enfermedad (TME) y en quienes el tratamiento de cualquier otro TME esté contraindicado o sea inadecuado.

Contraindicaciones: Zinbryta® está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad grave (por ejemplo, anafilaxia o reacciones anafilactoides) a daclizumab beta o a alguno de los excipientes.

También está contraindicado pacientes con insuficiencia hepática y enfermedad hepática previa

Precauciones y advertencias:

- Daño hepático
- Reacciones cutáneas
- Depresión
- Infecciones
- Trastornos gastrointestinales
- Linfopenia
- Consideraciones relacionadas a los excipientes

Debido al riesgo de lesión hepática, el uso de Zinbryta® está restringido.

Se ha producido daño hepático grave, incluyendo elevaciones de las transaminasas séricas, casos fatales de hepatitis autoinmune e insuficiencia hepática fulminante, en pacientes tratados con Zinbryta® (ver la sección Reacciones adversas). Se han presentado casos poco tiempo después del inicio del tratamiento en pacientes que habían recibido cursos de tratamiento y varios meses después de la discontinuación.

Antes de iniciar el tratamiento con Zinbryta®, se deben determinar las concentraciones de las aminotransferasas séricas (ALT y AST) y de la bilirrubina total y realizar pruebas para detectar la presencia del virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC). No se recomienda el inicio del tratamiento en pacientes con concentraciones de ALT o AST  $\geq 2$  veces el límite normal superior (LNS), y está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática previa (ver la sección de Contraindicaciones). Se recomienda la consulta con un médico experto en el tratamiento de la infección por VHB y VHC para los pacientes que sean positivos en estas pruebas. No se recomienda el inicio del tratamiento en pacientes con historia de enfermedades autoinmunes concurrentes que no sean esclerosis múltiple.

Se deben vigilar las concentraciones de las aminotransferasas séricas de los pacientes cuando menos y tan pronto como sea posible antes de cada administración y más frecuentemente como esté indicado clínicamente durante el tratamiento y hasta 6 meses después de la última dosis de Zinbryta®. Se recomienda la discontinuación del tratamiento en los pacientes que alcancen ALT o AST  $> 3$  veces el LNS independientemente de las concentraciones de la bilirrubina.

Se debe informar a los pacientes sobre el riesgo de lesión hepática, la necesidad de monitoreo periódico y sobre los signos y síntomas sugestivos de disfunción hepática. Si el paciente desarrolla signos o síntomas clínicos indicativos de disfunción hepática (por ejemplo, náusea inexplicable, vómito, dolor abdominal,

fatiga, anorexia o ictericia y/u orina oscura), se recomienda determinar inmediatamente los valores de las aminotransferasas séricas e interrumpir o suspender el tratamiento con Zinbryta®, según proceda, y referir inmediatamente al paciente con un hepatólogo.

Se debe considerar la discontinuación del tratamiento si no se ha alcanzado alguna respuesta o si el paciente no cumple el requerimiento de monitoreo hepático programado.

Se debe tener precaución cuando se administran concomitantes de medicamentos potencialmente hepatotóxicos, incluyendo medicamentos de venta libre y complementos herbarios, con Zinbryta®.

#### Reacciones cutáneas

Se han notificado casos de reacciones cutáneas, algunas graves (por ejemplo, erupción o dermatitis exfoliativas, erupción cutánea tóxica), con Zinbryta®. Las reacciones cutáneas por lo general remitieron con el tratamiento habitual, incluido el tratamiento con corticoesteroides tópicos o sistémicos. Si un paciente desarrolla un exantema difuso o altamente inflamatorio, puede ser necesario derivarle a un dermatólogo y suspender el tratamiento con Zinbryta®.

#### Depresión

Se debe administrar Zinbryta® con precaución en pacientes con trastornos depresivos previos o actuales. Se debe indicar a los pacientes tratados con Zinbryta® que notifiquen al médico prescriptor cualquier síntoma de empeoramiento de la depresión, depresión nueva y/o de ideación suicida inmediatamente. Si un paciente desarrolla depresión grave y/o ideación suicida, se debe considerar la suspensión de Zinbryta®.

#### Infecciones

Se han notificado casos de infecciones, algunas graves (por ejemplo, neumonía y bronquitis), con Zinbryta®. Si se desarrolla una infección grave, podría ser necesario interrumpir el tratamiento con Zinbryta® hasta que remita la infección.

Se han notificado infecciones por tuberculosis en pacientes tratados con Zinbryta®. Deben realizarse pruebas de detección de tuberculosis activa antes de iniciar el tratamiento en aquellos pacientes que hayan tenido tuberculosis o que vivan en áreas endémicas de la enfermedad, y se debe vigilar a los pacientes durante el tratamiento.

En pacientes con una infección activa grave, se debe considerar retrasar el inicio del tratamiento con Zinbryta®.

No se ha estudiado Zinbryta® en pacientes con síndromes de inmunodeficiencia. Anemia hemolítica autoinmune Se ha reportado anemia hemolítica autoinmune en pacientes tratados con Zinbryta® que se han resuelto con tratamiento estándar y la discontinuación de Zinbryta®. Si algún paciente desarrolla signos o síntomas de anemia hemolítica autoinmune (por ejemplo, palidez, fatiga, orina oscura, ictericia, falta de aire), considere referirlo a un especialista y discontinuar Zinbryta®.

#### Trastornos gastrointestinales

Se han notificado casos de colitis con Zinbryta®. La colitis mejoró al suspender el tratamiento con Zinbryta® y con el tratamiento habitual. Se recomienda enviar a los pacientes que desarrollen síntomas de colitis (por ejemplo, dolor abdominal, fiebre, diarrea prolongada) a un especialista.

#### Linfopenia

En los estudios clínicos con Zinbryta®, la mayoría de los casos observados de linfopenia fueron de leves a moderados ( $\geq 500/\text{mm}^3$ ). En los estudios clínicos con Zinbryta® no se observaron casos de linfopenia grave sostenida ( $< 500/\text{mm}^3$ ). Sin embargo, como medida de precaución, se recomienda vigilar con biometrías hemáticas completas cada 3 meses.

No se ha establecido el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociado al tratamiento con Zinbryta®.

#### Consideraciones en relación con los excipientes

Este medicamento contiene 0,14 mmol de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”, y los pacientes con dietas restringidas en sodio pueden utilizarlo.

#### Reacciones adversas:

##### Resumen del perfil de seguridad

En el estudio controlado con placebo (el estudio SELECT), 417 pacientes recibieron Zinbryta®.

(150 mg, n = 208; 300 mg, n = 209; cada 4 semanas) durante un periodo de hasta 1 año. En el estudio controlado con tratamiento activo (el estudio DECIDE), 919 pacientes recibieron Zinbryta® (150 mg, cada 4 semanas) y 922 pacientes recibieron interferón beta-1a intramuscular (30 microgramos cada semana) durante un mínimo de 2 años y hasta 3 años.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia que dieron lugar a la suspensión del tratamiento en los pacientes tratados con Zinbryta® fueron

reacciones hepáticas, incluidos aumentos de las aminotransferasas séricas (5 %) y reacciones cutáneas (4 %).

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas con Zinbryta® fueron erupción, aumento de la alanina-aminotransferasa (ALT), depresión, nasofaringitis, infección de las vías respiratorias altas, gripe, dolor bucofaríngeo y linfadenopatía.

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan utilizando los términos preferentes de MedDRA de la clasificación de órganos del sistema MedDRA según la frecuencia y la incidencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. La incidencia de las reacciones adversas se expresa conforme a las siguientes categorías:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10\ 000$  to  $< 1/1000$ )
- Muy raras ( $< 1/10000$ )
- Frecuencia no conocida (no puede calcularse con los datos disponibles)

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas con Zinbryta® 150 mg.

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias altas†	Muy frecuentes
	Nasofaringitis†	Muy frecuentes
	Neumonía	Frecuentes
	Infección de las vías respiratorias	Frecuentes
	Bronquitis	Frecuentes
	Infección viral	Frecuentes
	Influenza†	Frecuentes
	Laringitis	Frecuentes
	Amigdalitis†	Frecuentes
	Faringitis	Frecuentes
	Foliculitis	Frecuentes
	Rinitis*	Frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfadenopatía†	Frecuentes
	Linfadenitis	Frecuentes
	Anemia*	Frecuentes
	Anemia hemolítica autoinmune	Poco frecuente



Sistema de Clasificación de Órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos psiquiátricos	Depresión*	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Dolor orofaríngeo†	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis	Frecuentes
	Dermatitis alérgica	Frecuentes
	Eczema†	Frecuentes
	Psoriasis	Frecuentes
	Dermatitis seborreica†	Frecuentes
	Exfoliación cutánea	Frecuentes
	Erupción*†	Frecuentes
	Erupción maculopapular	Frecuentes
	Acné†	Frecuentes
	Eritema	Frecuentes
	Prurito	Frecuentes
	Piel seca	Frecuentes
	Exantema exfoliativo	Poco frecuentes
	Erupción cutánea tóxica	Poco frecuentes
Eczema numular	Poco frecuentes	
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Pirexia*	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Transaminasas elevadas	Muy frecuente
	Hepatitis autoinmune	Poco frecuente
	Hepatitis fulminante	Frecuencia no conocida
Investigaciones	Pruebas de la función hepática anormales	Muy frecuentes
	Disminución de la cuenta de linfocitos	Frecuentes

\*Observados con una incidencia  $\geq 2$  % más alta que con el placebo

†Observados con una incidencia  $\geq 2$  % más alta que con interferón beta-1a (intramuscular)

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### Daño hepático

Se ha producido daño hepático grave, incluyendo casos fatales de hepatitis autoinmune e insuficiencia hepática fulminante en pacientes tratados con Zinbryta®. Se observaron reacciones graves, incluidos casos de hepatitis

autoinmune, hepatitis e ictericia, en el 1.7 % de los pacientes en los estudios clínicos.

En los estudios clínicos, se produjeron aumentos de las aminotransferasas séricas en cualquier momento durante el tratamiento y hasta 6 meses después de la última dosis de Zinbryta®. La mayoría de los pacientes presentó aumentos leves menores de 3 veces el LNS y que remitieron de forma espontánea. En los estudios clínicos, se notificó un incremento de la incidencia de aumentos de ALT o AST más frecuentemente en los pacientes tratados con Zinbryta® en comparación con placebo o con interferón beta-1a (intramuscular). La incidencia de suspensión por trastornos hepáticos relacionados con el medicamento fue del 5 % en los pacientes tratados con Zinbryta® y del 4 % en los tratados con interferón beta-1a (intramuscular).

Tabla 2. Incidencias acumuladas de elevaciones máximas de ALT o AST (basadas en los datos de laboratorio) observadas en los estudios clínicos.

	<b>Daclizumab 150 mg (n=1943)</b>	<b>Interferón beta-1a (n=922)</b>	<b>Placebo (n=204)</b>
Exposición total (años-sujetos)	7011	1884	210
≥ 3 veces el LNS	13.6%	8.5%	3.4%
> 5 veces el LNS	9.0%	3.4%	0.5%
> 10 veces el LNS	4.3%	1.3%	0.0%
> 20 veces el LNS	1.4%	0.4%	0.0%
AST o ALT ≥ 3 veces el LNS Y bilirrubina total ≥ 2 veces el LNS	0.77%	0.1%	0.5%

### Reacciones cutáneas

En los estudios clínicos se incrementó la incidencia de reacciones cutáneas con Zinbryta® (18 % vs. a 13 % [placebo]; 37 % vs. 19 % [interferón beta-1a {intramuscular}]) y de las reacciones cutáneas graves (<1 % vs. 0 % [placebo]; 2 % vs. <1 % [interferón beta-1a {intramuscular}]) en comparación con el placebo y el interferón beta-1a (intramuscular).

Las reacciones cutáneas más frecuentes fueron exantema, dermatitis y eczema. La mayoría de los pacientes presentó reacciones cutáneas de intensidad leve o moderada. El 4 % de los pacientes tratados con Zinbryta® suspendió el tratamiento debido a las reacciones cutáneas.

### Depresión

En los estudios clínicos se incrementó la incidencia de depresión con Zinbryta® (5 % vs. 1 % [placebo]; 8 % vs. 6 % [interferón beta-1a {intramuscular}]); la incidencia de reacciones graves de depresión fue <1 % con Zinbryta®.

### Infecciones

En los estudios clínicos se incrementó la incidencia de infecciones con Zinbryta® (50 % vs. 44 % [placebo] y 65 % vs. 57 % (interferón beta-1a {intramuscular})) y de infecciones graves (3 % vs. 0 % [placebo]; 4 % vs. 2 % [interferón beta-1a {intramuscular}]) en comparación con placebo e interferón beta-1a (intramuscular). Los tipos de infecciones más frecuentes fueron infecciones de las vías respiratorias altas e infecciones virales. La duración mediana fue similar entre los grupos de tratamiento. La tasa de infecciones y de infecciones graves no aumentó con el tiempo. La mayoría de los pacientes con infecciones continuó el tratamiento con Zinbryta®. Menos del 1% de los pacientes suspendió el tratamiento con Zinbryta® debido a las infecciones.

### Anemia hemolítica autoinmune

Se reportó anemia hemolítica autoinmune en <1% de los pacientes tratados con Zinbryta® en los estudios clínicos.

### Trastornos gastrointestinales

Se notificó un incremento de la incidencia de colitis grave (<1 %) en los pacientes tratados con Zinbryta® en los estudios clínicos.

### Linfadenopatía

En los estudios clínicos, se incrementó la incidencia de linfadenopatía con Zinbryta®, apareciendo casos durante todo el periodo de tratamiento. Menos del 1 % de los pacientes tratados con Zinbryta® suspendió el tratamiento debido a la linfadenopatía. La mayoría de los pacientes con linfadenopatía continuó el tratamiento con Zinbryta® y la mayoría de los casos remitió en un plazo de 3 meses.

### Inmunogenicidad

En el estudio DECIDE (ver la sección Propiedades farmacodinámicas), se realizaron pruebas a los pacientes para detectar anticuerpos contra el medicamento (daclizumab beta) en la semana 4 y aproximadamente cada 3 meses a partir de entonces. Se observaron anticuerpos frente al medicamento y anticuerpos neutralizantes surgidos durante el tratamiento en el 19 % (175/913) y en el 8 % (71/913) de los pacientes del estudio, respectivamente. La mayoría de las respuestas de anticuerpos contra el medicamento que aparecieron durante el tratamiento fue transitoria (12 % [110/913]) y la minoría restante (7 % [65/913]) fue persistente. En los pacientes evaluables, la mayoría de las respuestas de

anticuerpos neutralizantes surgidos del tratamiento fueron transitorias (6% [56 de 913]) y el 2% de los pacientes (15 de 913) tuvieron respuestas persistentes. Las respuestas de anticuerpos contra el medicamento y de anticuerpos neutralizantes surgidos del tratamiento ocurrieron predominantemente durante el primer año de tratamiento y la frecuencia disminuyó al continuar el tratamiento con Zinbryta®.

En los pacientes con anticuerpos neutralizantes, la depuración de daclizumab beta aumentó en una media del 19% (ver la sección Propiedades farmacocinéticas). No hubo ninguna correlación aparente entre el desarrollo de anticuerpos contra el medicamento o de anticuerpos neutralizantes y la respuesta clínica, las reacciones adversas o el perfil farmacodinámico de daclizumab beta.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento. Esto permite una vigilancia continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los médicos notificar las sospechas de reacciones adversas al correo electrónico [farmacovigilancia@stendhalpharma.com](mailto:farmacovigilancia@stendhalpharma.com).

Interacciones: No se espera que Zinbryta® se metabolice mediante las enzimas hepáticas ni se elimine por vía renal. Existe información limitada sobre el uso concomitante de Zinbryta® con tratamientos sintomáticos para la EM.

#### Daño hepático

Se han presentado casos de daño hepático en pacientes tratados con Zinbryta® con otros medicamentos hepatotóxicos, aunque el papel de estos medicamentos es incierto. Se recomienda precaución cuando se administren medicamentos potencialmente hepatotóxicos, incluyendo medicamentos de venta libre y complementos herbarios, con Zinbryta®.

#### Inmunizaciones

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos durante el tratamiento con Zinbryta®. No se recomienda la inmunización con vacunas vivas durante el tratamiento y hasta 4 meses después de la suspensión.

En un estudio clínico, los pacientes (n = 90) que recibieron tratamiento a largo plazo con Zinbryta® presentaron respuestas inmunes adecuadas contra una vacuna trivalente inactivada de la gripe estacional. La magnitud de la respuesta inmune contra la vacuna de la gripe estacional y la proporción de pacientes con seroconversión y seroprotección fueron consistentes con las observadas en poblaciones de voluntarios sanos. Los pacientes tratados con Zinbryta® pueden recibir vacunas inactivadas

Vía de administración: Subcutanea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

La dosis recomendada de Zinbryta® es de 150 mg en inyección subcutánea una vez al mes.

Si se olvida una dosis y no han transcurrido 2 semanas desde la dosis olvidada, se debe indicar a los pacientes que se inyecten la dosis olvidada sin demora y que continúen con el calendario posológico mensual original.

Si se olvida una dosis y han transcurrido más de 2 semanas desde la dosis olvidada, los pacientes deben omitir la dosis olvidada, esperar a la siguiente dosis programada y después continuar con el calendario posológico mensual original.

Solo se debe administrar una dosis cada vez para compensar una dosis olvidada.

Grupo etario

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

La exposición de pacientes mayores de 55 años en los estudios clínicos con daclizumab beta fue limitada. No se ha determinado si estos pacientes responden de forma diferente en comparación con los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado daclizumab beta en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que la excreción renal no es la vía de eliminación principal, no se considera necesario realizar ningún ajuste de la dosis.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado daclizumab beta en pacientes con insuficiencia hepática. Zinbryta® está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática previa.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Zinbryta® en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial:

Autorizaciones de comercialización Aprobadas en:

FDA (29-May-2016)

EMA (01-Jul-2016)  
Noruega (07-Julio-2016)  
Islandia (14-Jul-2016).  
Australia (20-Sep-2016)

Autorizaciones de comercialización en estudio de Aprobación:

Lichenstein (06-Mar-2016)  
Canada (21-Dic-2015).  
Suiza (01-Dic-2015)  
Nueva Zelanda (24-Nov-2016)  
Algeria (31-Oct-2016)  
Israel (06-Nov-2016)  
Brazil (02-Dic-2016)

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017011740 emitido mediante Acta No. 17 de 2017, numeral 3.1.1.2 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica de medicamento Biológico
- Protección de Datos de acuerdo al Decreto 2085 de 2002
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017178679
- Información Para Prescribir allegado mediante radicado No. 2017178679
- Tarjeta para paciente asociada a insertos. Versión 1. Fecha de la versión: 27-Feb-2017

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido en el Acta No. 17 de 2017, numeral 3.1.1.2., 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 con la siguiente información:

**Composición:** Cada mililitro contiene 150 mg de Daclizumab Beta

**Forma Farmacéutica:** Solución Inyectable

**Indicaciones:** Daclizumab beta está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de la esclerosis múltiple (EM) que tienen una respuesta inadecuada a al menos dos tratamientos modificadores de la

enfermedad (TME) y en quienes el tratamiento de cualquier otro TME esté contraindicado o sea inadecuado.

**Contraindicaciones:** Daclizumab beta está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad grave (por ejemplo, anafilaxia o reacciones anafilactoides) a daclizumab beta o a alguno de los excipientes.

También está contraindicado pacientes con insuficiencia hepática y enfermedad hepática previa

**Precauciones y advertencias:**

- Daño hepático
- Reacciones cutáneas
- Depresión
- Infecciones
- Trastornos gastrointestinales
- Linfopenia
- Consideraciones relacionadas a los excipientes

Debido al riesgo de lesión hepática, el uso de Zinbryta® está restringido.

Se ha producido daño hepático grave, incluyendo elevaciones de las transaminasas séricas, casos fatales de hepatitis autoinmune e insuficiencia hepática fulminante, en pacientes tratados con Zinbryta®. Se han presentado casos poco tiempo después del inicio del tratamiento en pacientes que habían recibido cursos de tratamiento y varios meses después de la discontinuación.

Antes de iniciar el tratamiento con Zinbryta®, se deben determinar las concentraciones de las aminotransferasas séricas (ALT y AST) y de la bilirrubina total y realizar pruebas para detectar la presencia del virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC). No se recomienda el inicio del tratamiento en pacientes con concentraciones de ALT o AST  $\geq 2$  veces el límite normal superior (LNS), y está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática previa. Se recomienda la consulta con un médico experto en el tratamiento de la infección por VHB y VHC para los pacientes que sean positivos en estas pruebas. No se recomienda el inicio del tratamiento en pacientes con historia de enfermedades autoinmunes concurrentes que no sean esclerosis múltiple.

Se deben vigilar las concentraciones de las aminotransferasas séricas de los pacientes cuando menos y tan pronto como sea posible antes de cada administración y más frecuentemente como esté indicado clínicamente

durante el tratamiento y hasta 6 meses después de la última dosis de Zinbryta®. Se recomienda la discontinuación del tratamiento en los pacientes que alcancen ALT o AST >3 veces el LNS independientemente de las concentraciones de la bilirrubina.

Se debe informar a los pacientes sobre el riesgo de lesión hepática, la necesidad de monitoreo periódico y sobre los signos y síntomas sugestivos de disfunción hepática. Si el paciente desarrolla signos o síntomas clínicos indicativos de disfunción hepática (por ejemplo, náusea inexplicable, vómito, dolor abdominal, fatiga, anorexia o ictericia y/u orina oscura), se recomienda determinar inmediatamente los valores de las aminotransferasas séricas e interrumpir o suspender el tratamiento con Zinbryta®, según proceda, y referir inmediatamente al paciente con un hepatólogo.

Se debe considerar la discontinuación del tratamiento si no se ha alcanzado alguna respuesta o si el paciente no cumple el requerimiento de monitoreo hepático programado.

Se debe tener precaución cuando se administran concomitantes de medicamentos potencialmente hepatotóxicos, incluyendo medicamentos de venta libre y complementos herbarios, con Zinbryta®.

### Reacciones cutáneas

Se han notificado casos de reacciones cutáneas, algunas graves (por ejemplo, erupción o dermatitis exfoliativas, erupción cutánea tóxica), con Zinbryta®. Las reacciones cutáneas por lo general remitieron con el tratamiento habitual, incluido el tratamiento con corticoesteroides tópicos o sistémicos. Si un paciente desarrolla un exantema difuso o altamente inflamatorio, puede ser necesario derivarle a un dermatólogo y suspender el tratamiento con Zinbryta®.

### Depresión

Se debe administrar Zinbryta® con precaución en pacientes con trastornos depresivos previos o actuales. Se debe indicar a los pacientes tratados con Zinbryta® que notifiquen al médico prescriptor cualquier síntoma de empeoramiento de la depresión, depresión nueva y/o de ideación suicida inmediatamente. Si un paciente desarrolla depresión grave y/o ideación suicida, se debe considerar la suspensión de Zinbryta®.

### Infecciones

Se han notificado casos de infecciones, algunas graves (por ejemplo, neumonía y bronquitis), con Zinbryta®. Si se desarrolla una infección grave,



podría ser necesario interrumpir el tratamiento con Zinbryta® hasta que remita la infección.

Se han notificado infecciones por tuberculosis en pacientes tratados con Zinbryta®. Deben realizarse pruebas de detección de tuberculosis activa antes de iniciar el tratamiento en aquellos pacientes que hayan tenido tuberculosis o que vivan en áreas endémicas de la enfermedad, y se debe vigilar a los pacientes durante el tratamiento.

En pacientes con una infección activa grave, se debe considerar retrasar el inicio del tratamiento con Zinbryta®.

No se ha estudiado Zinbryta® en pacientes con síndromes de inmunodeficiencia.

Anemia hemolítica autoinmune Se ha reportado anemia hemolítica autoinmune en pacientes tratados con Zinbryta® que se han resuelto con tratamiento estándar y la discontinuación de Zinbryta®. Si algún paciente desarrolla signos o síntomas de anemia hemolítica autoinmune (por ejemplo, palidez, fatiga, orina oscura, ictericia, falta de aire), considere referirlo a un especialista y discontinuar Zinbryta®.

#### Trastornos gastrointestinales

Se han notificado casos de colitis con Zinbryta®. La colitis mejoró al suspender el tratamiento con Zinbryta® y con el tratamiento habitual. Se recomienda enviar a los pacientes que desarrollen síntomas de colitis (por ejemplo, dolor abdominal, fiebre, diarrea prolongada) a un especialista.

#### Linfopenia

En los estudios clínicos con Zinbryta®, la mayoría de los casos observados de linfopenia fueron de leves a moderados ( $\geq 500/\text{mm}^3$ ). En los estudios clínicos con Zinbryta® no se observaron casos de linfopenia grave sostenida ( $< 500/\text{mm}^3$ ). Sin embargo, como medida de precaución, se recomienda vigilar con biometrías hemáticas completas cada 3 meses.

No se ha establecido el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociado al tratamiento con Zinbryta®.

#### Consideraciones en relación con los excipientes

Este medicamento contiene 0,14 mmol de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”, y los pacientes con dietas restringidas en sodio pueden utilizarlo.

#### Reacciones adversas:

## Resumen del perfil de seguridad

En el estudio controlado con placebo (el estudio SELECT), 417 pacientes recibieron Zinbryta®.

(150 mg, n = 208; 300 mg, n = 209; cada 4 semanas) durante un periodo de hasta 1 año. En el estudio controlado con tratamiento activo (el estudio DECIDE), 919 pacientes recibieron Zinbryta® (150 mg, cada 4 semanas) y 922 pacientes recibieron interferón beta-1a intramuscular (30 microgramos cada semana) durante un mínimo de 2 años y hasta 3 años.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia que dieron lugar a la suspensión del tratamiento en los pacientes tratados con Zinbryta® fueron reacciones hepáticas, incluidos aumentos de las aminotransferasas séricas (5 %) y reacciones cutáneas (4 %).

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas con Zinbryta® fueron erupción, aumento de la alanina-aminotransferasa (ALT), depresión, nasofaringitis, infección de las vías respiratorias altas, gripe, dolor bucofaríngeo y linfadenopatía.

## Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan utilizando los términos preferentes de MedDRA de la clasificación de órganos del sistema MedDRA según la frecuencia y la incidencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. La incidencia de las reacciones adversas se expresa conforme a las siguientes categorías:

- **Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )**
- **Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )**
- **Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ )**
- **Raras ( $\geq 1/10\ 000$  to  $< 1/1000$ )**
- **Muy raras ( $< 1/10000$ )**
- **Frecuencia no conocida (no puede calcularse con los datos disponibles)**

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas con Zinbryta® 150 mg.

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias altas†	Muy frecuentes
	Nasofaringitis†	Muy frecuentes

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacción adversa	Frecuencia
	Neumonía	Frecuentes
	Infección de las vías respiratorias	Frecuentes
	Bronquitis	Frecuentes
	Infección viral	Frecuentes
	Influenza†	Frecuentes
	Laringitis	Frecuentes
	Amigdalitis†	Frecuentes
	Faringitis	Frecuentes
	Foliculitis	Frecuentes
	Rinitis*	Frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfadenopatía†	Frecuentes
	Linfadenitis	Frecuentes
	Anemia*	Frecuentes
	Anemia hemolítica	Poco frecuente
Trastornos psiquiátricos	Depresión*	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Dolor orofaríngeo†	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis	Frecuentes
	Dermatitis alérgica	Frecuentes
	Eczema†	Frecuentes
	Psoriasis	Frecuentes
	Dermatitis seborreica†	Frecuentes
	Exfoliación cutánea	Frecuentes
	Erupción*†	Frecuentes
	Erupción maculopapular	Frecuentes
	Acné†	Frecuentes
	Eritema	Frecuentes
	Prurito	Frecuentes
	Piel seca	Frecuentes
	Exantema exfoliativo	Poco frecuentes
	Erupción cutánea tóxica	Poco frecuentes
Eczema numular	Poco frecuentes	
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Pirexia*	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Transaminasas elevadas	Muy frecuente
	Hepatitis autoinmune	Poco frecuente

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacción adversa	Frecuencia
	Hepatitis fulminante	Frecuencia no conocida
Investigaciones	Pruebas de la función hepática anormales	Muy frecuentes
	Disminución de la cuenta de linfocitos	Frecuentes

\*Observados con una incidencia  $\geq 2$  % más alta que con el placebo

†Observados con una incidencia  $\geq 2$  % más alta que con interferón beta-1a (intramuscular)

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### Daño hepático

Se ha producido daño hepático grave, incluyendo casos fatales de hepatitis autoinmune e insuficiencia hepática fulminante en pacientes tratados con Zinbryta®. Se observaron reacciones graves, incluidos casos de hepatitis autoinmune, hepatitis e ictericia, en el 1.7 % de los pacientes en los estudios clínicos.

En los estudios clínicos, se produjeron aumentos de las aminotransferasas séricas en cualquier momento durante el tratamiento y hasta 6 meses después de la última dosis de Zinbryta®. La mayoría de los pacientes presentó aumentos leves menores de 3 veces el LNS y que remitieron de forma espontánea. En los estudios clínicos, se notificó un incremento de la incidencia de aumentos de ALT o AST más frecuentemente en los pacientes tratados con Zinbryta® en comparación con placebo o con interferón beta-1a (intramuscular). La incidencia de suspensión por trastornos hepáticos relacionados con el medicamento fue del 5 % en los pacientes tratados con Zinbryta® y del 4 % en los tratados con interferón beta-1a (intramuscular).

**Tabla 2. Incidencias acumuladas de elevaciones máximas de ALT o AST (basadas en los datos de laboratorio) observadas en los estudios clínicos.**

	Daclizumab 150 mg (n=1943)	Interferón beta-1a (n=922)	Placebo (n=204)
<b>Exposición total (años-sujetos)</b>	<b>7011</b>	<b>1884</b>	<b>210</b>
<b><math>\geq 3</math> veces el LNS</b>	<b>13.6%</b>	<b>8.5%</b>	<b>3.4%</b>

> 5 veces el LNS	9.0%	3.4%	0.5%
> 10 veces el LNS	4.3%	1.3%	0.0%
> 20 veces el LNS	1.4%	0.4%	0.0%
AST o ALT $\geq$ 3 veces el LNS Y bilirrubina total $\geq$ 2 veces el LNS	0.77%	0.1%	0.5%

### Reacciones cutáneas

En los estudios clínicos se incrementó la incidencia de reacciones cutáneas con Zinbryta® (18 % vs. a 13 % [placebo]; 37 % vs. 19 % [interferón beta-1a {intramuscular}]) y de las reacciones cutáneas graves (<1 % vs. 0 % [placebo]; 2 % vs. <1 % [interferón beta-1a {intramuscular}]) en comparación con el placebo y el interferón beta-1a (intramuscular).

Las reacciones cutáneas más frecuentes fueron exantema, dermatitis y eczema. La mayoría de los pacientes presentó reacciones cutáneas de intensidad leve o moderada. El 4 % de los pacientes tratados con Zinbryta® suspendió el tratamiento debido a las reacciones cutáneas.

### Depresión

En los estudios clínicos se incrementó la incidencia de depresión con Zinbryta® (5 % vs. 1 % [placebo]; 8 % vs. 6 % [interferón beta-1a {intramuscular}]); la incidencia de reacciones graves de depresión fue <1 % con Zinbryta®.

### Infecciones

En los estudios clínicos se incrementó la incidencia de infecciones con Zinbryta® (50 % vs. 44 % [placebo] y 65 % vs. 57 % (interferón beta-1a {intramuscular})) y de infecciones graves (3 % vs. 0 % [placebo]; 4 % vs. 2 % [interferón beta-1a {intramuscular}]) en comparación con placebo e interferón beta-1a (intramuscular). Los tipos de infecciones más frecuentes fueron infecciones de las vías respiratorias altas e infecciones virales. La duración mediana fue similar entre los grupos de tratamiento. La tasa de infecciones y de infecciones graves no aumentó con el tiempo. La mayoría de los pacientes con infecciones continuó el tratamiento con Zinbryta®. Menos del 1% de los pacientes suspendió el tratamiento con Zinbryta® debido a las infecciones.

### Anemia hemolítica autoinmune

Se reportó anemia hemolítica autoinmune en <1% de los pacientes tratados con Zinbryta® en los estudios clínicos.

### Trastornos gastrointestinales

Se notificó un incremento de la incidencia de colitis grave (<1 %) en los pacientes tratados con Zinbryta® en los estudios clínicos.

### Linfadenopatía

En los estudios clínicos, se incrementó la incidencia de linfadenopatía con Zinbryta®, apareciendo casos durante todo el periodo de tratamiento. Menos del 1 % de los pacientes tratados con Zinbryta® suspendió el tratamiento debido a la linfadenopatía. La mayoría de los pacientes con linfadenopatía continuó el tratamiento con Zinbryta® y la mayoría de los casos remitió en un plazo de 3 meses.

### Inmunogenicidad

En el estudio DECIDE, se realizaron pruebas a los pacientes para detectar anticuerpos contra el medicamento (daclizumab beta) en la semana 4 y aproximadamente cada 3 meses a partir de entonces. Se observaron anticuerpos frente al medicamento y anticuerpos neutralizantes surgidos durante el tratamiento en el 19 % (175/913) y en el 8 % (71/913) de los pacientes del estudio, respectivamente. La mayoría de las respuestas de anticuerpos contra el medicamento que aparecieron durante el tratamiento fue transitoria (12 % [110/913]) y la minoría restante (7 % [65/913]) fue persistente. En los pacientes evaluables, la mayoría de las respuestas de anticuerpos neutralizantes surgidos del tratamiento fueron transitorias (6% [56 de 913]) y el 2% de los pacientes (15 de 913) tuvieron respuestas persistentes. Las respuestas de anticuerpos contra el medicamento y de anticuerpos neutralizantes surgidos del tratamiento ocurrieron predominantemente durante el primer año de tratamiento y la frecuencia disminuyó al continuar el tratamiento con Zinbryta®.

En los pacientes con anticuerpos neutralizantes, la depuración de daclizumab beta aumentó en una media del 19%. No hubo ninguna correlación aparente entre el desarrollo de anticuerpos contra el medicamento o de anticuerpos neutralizantes y la respuesta clínica, las reacciones adversas o el perfil farmacodinámico de daclizumab beta.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento. Esto permite una vigilancia continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los médicos notificar las sospechas de reacciones adversas al correo electrónico [farmacovigilancia@stendhalpharma.com](mailto:farmacovigilancia@stendhalpharma.com).

**Interacciones:** No se espera que Zinbryta® se metabolice mediante las enzimas hepáticas ni se elimine por vía renal. Existe información limitada

sobre el uso concomitante de Zinbryta® con tratamientos sintomáticos para la EM.

### Daño hepático

Se han presentado casos de daño hepático en pacientes tratados con Zinbryta® con otros medicamentos hepatotóxicos, aunque el papel de estos medicamentos es incierto. Se recomienda precaución cuando se administren medicamentos potencialmente hepatotóxicos, incluyendo medicamentos de venta libre y complementos herbarios, con Zinbryta®.

### Inmunizaciones

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos durante el tratamiento con Zinbryta®. No se recomienda la inmunización con vacunas vivas durante el tratamiento y hasta 4 meses después de la suspensión.

En un estudio clínico, los pacientes (n = 90) que recibieron tratamiento a largo plazo con Zinbryta® presentaron respuestas inmunes adecuadas contra una vacuna trivalente inactivada de la gripe estacional. La magnitud de la respuesta inmune contra la vacuna de la gripe estacional y la proporción de pacientes con seroconversión y seroprotección fueron consistentes con las observadas en poblaciones de voluntarios sanos. Los pacientes tratados con Zinbryta® pueden recibir vacunas inactivadas

Vía de administración: Subcutanea

### Dosificación y Grupo etario:

#### Posología

La dosis recomendada de Zinbryta® es de 150 mg en inyección subcutánea una vez al mes.

Si se olvida una dosis y no han transcurrido 2 semanas desde la dosis olvidada, se debe indicar a los pacientes que se inyecten la dosis olvidada sin demora y que continúen con el calendario posológico mensual original.

Si se olvida una dosis y han transcurrido más de 2 semanas desde la dosis olvidada, los pacientes deben omitir la dosis olvidada, esperar a la siguiente dosis programada y después continuar con el calendario posológico mensual original.

Solo se debe administrar una dosis cada vez para compensar una dosis olvidada.

## Grupo etario

### Poblaciones especiales

#### Población de edad avanzada

La exposición de pacientes mayores de 55 años en los estudios clínicos con daclizumab beta fue limitada. No se ha determinado si estos pacientes responden de forma diferente en comparación con los pacientes más jóvenes.

#### Insuficiencia renal

No se ha estudiado daclizumab beta en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que la excreción renal no es la vía de eliminación principal, no se considera necesario realizar ningún ajuste de la dosis.

#### Insuficiencia hepática

No se ha estudiado daclizumab beta en pacientes con insuficiencia hepática. Zinbryta® está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática previa.

#### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Zinbryta® en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

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

#### Norma farmacológica: 19.18.0.0.N100

La Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 2017178679, la información para prescribir allegado mediante radicado No. 2017178679 y tarjeta para paciente asociada a insertos. Versión 1. Fecha de la versión: 27-Feb-2017

Adicionalmente, la Sala ratifica que Daclizumab beta no es nueva entidad química teniendo en cuenta lo establecido en el Artículo 1 del Decreto 2085 de 2002 en el cual se establece: “para efectos del presente Decreto, se entenderá como nueva entidad química, el principio activo que no ha sido incluido en normas farmacológicas en Colombia”

Así mismo, el plan de gestión de riesgos allegado se considera adecuado por cuanto presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos planteados.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo



## Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

### 3.2.1.2 BLINCYTO® 38,5 MCG/VIAL

Expediente : 20112074  
Radicado : 2017085356 / 2017179673  
Fecha : 07/12/2017  
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S

Composición: Cada vial contiene 38.5mcg de Blinatumomab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstitución

Indicaciones: Blincyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B en recaída o refractaria.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad

Blincyto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a blinatumomab u otro componente de la formulación del producto

Precauciones y advertencias: Eventos Neurológicos

Se han observado eventos neurológicos en pacientes que reciben BLINCYTO. Entre los pacientes que experimentaron un evento neurológico, la mediana del tiempo para el primer evento fue dentro de las 2 primeras semanas del tratamiento con BLINCYTO y la mayoría de eventos resolvieron. Infrecuentemente, un evento neurológico dio como resultado la suspensión del tratamiento. Los eventos neurológicos de Grado 3 o superior (severos o que amenazan la vida) después del inicio de la administración de BLINCYTO incluyeron encefalopatía, convulsiones, trastornos del habla, alteraciones de la conciencia, confusión y desorientación, y alteraciones de la coordinación y el equilibrio. Se reportaron algunos eventos con un desenlace fatal.

Existe experiencia limitada con BLINCYTO en pacientes con LLA activa en el sistema nervioso central (SNC) o antecedentes de eventos neurológicos. Pacientes con antecedentes o presencia de patologías del SNC clínicamente relevantes fueron excluidos de los ensayos clínicos.

Los pacientes que reciben BLINCYTO deben ser evaluados clínicamente para identificar signos y síntomas de eventos neurológicos. El manejo de estos signos y síntomas puede requerir interrupción temporal o suspensión de BLINCYTO.

## Infecciones

Los pacientes con LLA están inmunocomprometidos y por ende en un mayor riesgo de infecciones serias. En los pacientes que reciben BLINCYTO se han observado infecciones serias, que incluyen sepsis, neumonía, bacteremia, infecciones oportunistas, e infecciones del sitio del catéter, algunas de éstas fueron de amenaza para la vida o fatales.

Existe experiencia limitada con BLINCYTO en pacientes con infección activa no controlada.

Evalúe los pacientes con relación a signos y síntomas de infección y trátelos apropiadamente. El manejo de infecciones puede requerir interrupción temporal o suspensión de BLINCYTO.

BLINCYTO debe prepararse por personal entrenado de manera apropiada en manipulaciones asépticas y mezcla de medicamentos oncológicos. La técnica aséptica debe ser estrictamente observada en el momento de preparar la solución para la infusión y al realizar el cuidado rutinario del catéter.

## Síndrome de Liberación de Citoquinas

El Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC), que podría amenazar la vida o ser fatal, fue reportado en pacientes recibiendo BLINCYTO.

Los eventos adversos serios que podrían estar asociados con SLC incluyen pirexia, astenia, cefalea, hipotensión, incremento de la bilirrubina total y náusea; estos eventos conllevaron a la interrupción de BLINCYTO con poca frecuencia. En algunos casos, la coagulación intravascular diseminada (CID), el síndrome de fuga capilar (SFC) y la linfocitosis hemofagocítica/síndrome de activación macrófaga (LH/SAM) se han reportado en el contexto de SLC. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente en busca de signos o síntomas de estos eventos.

Para mitigar el riesgo de SLC es importante iniciar BLINCYTO (ciclo 1, días 1 a 7) a la dosis de inicio recomendada en la Tabla 1. El manejo de eventos de SLC puede requerir la interrupción temporal o suspensión de BLINCYTO.

## Reacciones a la Infusión

Las reacciones asociadas a la infusión pueden ser clínicamente indistinguibles de las manifestaciones del síndrome de liberación de citoquinas (SLC).

Los pacientes deben ser observados cuidadosamente en busca de reacciones asociadas a la infusión, especialmente durante la primera infusión del primer ciclo, y tratados apropiadamente. El manejo de las reacciones asociadas a la infusión puede requerir la interrupción temporal o suspensión de BLINCYTO.

### Síndrome de Lisis Tumoral

El síndrome de lisis tumoral (SLT), que podría amenazar la vida o ser fatal, se ha observado en pacientes recibiendo BLINCYTO.

Las medidas profilácticas adecuadas incluyendo hidratación deben utilizarse para la prevención del SLT durante el tratamiento con BLINCYTO. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente en busca de signos o síntomas del SLT. El manejo de estos eventos puede requerir la interrupción temporal o suspensión de BLINCYTO.

### Neutropenia y Neutropenia Febril

La neutropenia y la neutropenia febril, incluyendo los casos que amenazan la vida, se han observado en pacientes recibiendo BLINCYTO. Se deben monitorizar los parámetros de laboratorio (incluyendo, pero no limitado, al recuento de glóbulos blancos y el recuento absoluto de neutrófilos) durante la infusión con BLINCYTO y tratarse apropiadamente.

### Errores de Medicación

Se han observado errores de medicación con el tratamiento de BLINCYTO. Es muy importante que las instrucciones para la preparación (incluida la mezcla) y administración sean seguidas estrictamente para minimizar los errores de medicación (incluyendo infradosis y sobredosis).

### Elevación de las Enzimas Hepáticas

El tratamiento con BLINCYTO se ha asociado con las elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas. La mayoría de estos eventos se observaron en la primera semana de inicio con BLINCYTO y no requirieron interrupción temporal o suspensión de BLINCYTO.

Se debe monitorizar la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), la gamma glutamil transferasa (GGT), y la bilirrubina total en sangre antes de iniciar y durante el tratamiento con BLINCYTO.

### Pancreatitis

Se ha reportado pancreatitis, que amenaza la vida o fatal, en pacientes recibiendo BLINCYTO en los ensayos clínicos y en el marco postcomercialización. La terapia con dosis altas de esteroides pudo haber contribuido, en algunos casos, a la pancreatitis.

Se debe evaluar aquellos pacientes que desarrollen signos y síntomas de pancreatitis. El manejo de pancreatitis puede requerir la interrupción temporal o suspensión de BLINCYTO.

### Leucoencefalopatía

Se han observado cambios en las imágenes de resonancia magnética (IRM) craneales que presentan leucoencefalopatía en pacientes recibiendo BLINCYTO, especialmente en pacientes con tratamiento previo con irradiación craneal y quimioterapia antileucémica (incluyendo metotrexato sistémico a altas dosis o citarabina intratecal). Se desconoce la relevancia clínica de estos cambios en las imágenes

### Reacciones adversas: Ensayos Clínicos

#### Pivotal

Leucemia Linfoblástica Aguda de Precursores de células B en Recaída o Refractaria en Pacientes Adultos Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la experiencia del estudio clínico en Fase III, aleatorizado, abierto en pacientes adultos con LLA de precursores de células B en recaída o refractaria con cromosoma Filadelfia negativo (Estudio 1).

Reacción Adversa	BLINCYTO (N = 267)					Quimioterapia de Cuidado Estándar(SOC) (N = 109)			
	Frecuencia CIOMS	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3- 4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
<b>Trastornos del sistema linfático y de la sangre</b>									
Anemia <sup>1</sup>	Muy Común	73 (27,3)	56 (21,0)	0 (0)	1 (0,4)	46 (42,2)	38 (34,9)	0 (0)	0 (0)
Neutropenia febril	Muy Común	64 (24,0)	57 (21,3)	0 (0)	23 (8,6)	43 (39,4)	38 (34,9)	0 (0)	12 (11,0)
Trombocito	Muy	64 (24,0)	50	0 (0)	1 (0,4)	45 (41,3)	43 (39,4)	0 (0)	1 (0,9)

Reacción Adversa	BLINCYTO (N = 267)					Quimioterapia de Cuidado Estándar(SOC) (N = 109)			
	Frecuencia CIOMS	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3- 4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
penia <sup>2</sup>	Común		(18,7)						
Neutropenia <sup>3</sup>	Muy Común	62 (23,2)	56 (21,0)	0 (0)	2 (0,7)	42 (38,5)	38 (34,9)	0 (0)	2 (1,8)
Leucopenia <sup>4</sup>	Común	23 (8,6)	19 (7,1)	0 (0)	1 (0,4)	10 (9,2)	10 (9,2)	0 (0)	1 (0,9)
Leucocitosis <sup>5</sup>	Común	14 (5,2)	5 (1,9)	1 (0,4)	4 (1,5)	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Linfadenopatía	Común	6 (2,2)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Linfopenia <sup>6</sup>	Común	5 (1,9)	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	4 (3,7)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)
Histiocitosis hematofágica	Común	4 (1,5)	4 (1,5)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Trastornos cardíacos</b>									
Taquicardia <sup>7</sup>	Muy Común	35 (13,1)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	16 (14,7)	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,9)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>									
Pirexia <sup>8</sup>	Muy Común	161 (60,3)	19 (7,1)	0 (0)	16 (6,0)	49 (45,0)	5 (4,6)	0 (0)	1 (0,9)
Edema <sup>9</sup>	Muy Común	46 (17,2)	3 (1,1)	0 (0)	1 (0,4)	19 (17,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Escalofríos	Común	19 (7,1)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	12 (11,0)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)
Dolor torácico <sup>10</sup>	Común	18 (6,7)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	10 (9,2)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Dolor	Común	16 (6,0)	6 (2,2)	0 (0)	0 (0)	6 (5,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Trastornos hepatobiliares</b>									
Hiperbilirrubinemia <sup>11</sup>	Común	20 (7,5)	10 (3,7)	0 (0)	2 (0,7)	11 (10,1)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>									
Síndrome de liberación de citoquinas	Muy Común	38 (14,2)	9 (3,4)	0 (0)	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipersensibilidad	Común	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tormenta de citoquinas	Poco común	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Infecciones e infestaciones</b>									
Infecciones - patógenos no especificados	Muy Común	116 (43,4)	47 (17,6)	22 (8,2)	50 (18,7)	56 (51,4)	34 (31,2)	8 (7,3)	19 (17,4)
Trastornos infecciosos bacterianos	Muy Común	56 (21,0)	26 (9,7)	3 (1,1)	20 (7,5)	36 (33,0)	21 (19,3)	2 (1,8)	8 (7,3)
Trastornos infecciosos virales	Muy Común	43 (16,1)	7 (2,6)	0 (0)	4 (1,5)	17 (15,6)	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,9)
Trastornos infecciosos fúngicos	Muy Común	34 (12,7)	12 (4,5)	5 (1,9)	10 (3,7)	18 (16,5)	9 (8,3)	3 (2,8)	8 (7,3)

Reacción Adversa	BLINCYTO (N = 267)					Quimioterapia de Cuidado Estándar(SOC) (N = 109)			
	Frecuencia CIOMS	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3- 4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
<b>Lesión, intoxicación y complicaciones de procedimientos</b>									
Reacciones relacionadas con la infusión <sup>12</sup>	Muy Común	91 (34,1)	9 (3,4)	0 (0)	0 (0)	9 (8,3)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Sobredosis	Común	8 (3,0)	0 (0)	0 (0)	8 (3,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sobredosis accidental	Común	3 (1,1)	3 (1,1)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Investigaciones</b>									
Aumento de enzimas hepáticas <sup>13</sup>	Muy Común	45 (16,9)	26 (9,7)	0 (0)	1 (0,4)	16 (14,7)	12 (11,0)	0 (0)	0 (0)
Disminución de inmunoglobulinas <sup>14</sup>	Común	26 (9,7)	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Aumento de peso	Común	8 (3,0)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Aumento en la fosfatasa alcalina en sangre	Común	7 (2,6)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>									
Síndrome de lisis tumoral	Común	10 (3,7)	8 (3,0)	0 (0)	3 (1,1)	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>									
Dolor de espalda	Muy Común	35 (13,1)	4 (1,5)	0 (0)	2 (0,7)	10 (9,2)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Dolor óseo	Muy Común	30 (11,2)	6 (2,2)	0 (0)	3 (1,1)	8 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor en extremidad	Común	25 (9,4)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	8 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>									
Cefalea	Muy Común	77 (28,8)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	32 (29,4)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)
Temblores	Común	26 (9,7)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mareo	Común	18 (6,7)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	8 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Somnolencia	Común	14 (5,2)	3 (1,1)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Parestesia	Común	13 (4,9)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipoestesia	Común	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Deterioro de la memoria	Común	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Convulsiones	Común	5 (1,9)	2 (0,7)	0 (0)	1 (0,4)	4 (3,7)	3 (2,8)	0 (0)	1 (0,9)

Reacción Adversa	BLINCYTO (N = 267)					Quimioterapia de Cuidado Estándar(SOC) (N = 109)			
	Frecuencia CIOMS	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3- 4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
Afasia	Común	4 (1,5)	1 (0,4)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastorno cognitivo	Común	4 (1,5)	2 (0,7)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Encefalopatía	Común	4 (1,5)	4 (1,5)	0 (0)	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastorno del habla	Poco común	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Trastornos psiquiátricos</b>									
Insomnio	Muy Común	28 (10,5)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	10 (9,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Estado de confusión	Común	9 (3,4)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Desorientación	Común	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>									
Tos	Muy Común	39 (14,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (5,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Disnea <sup>15</sup>	Común	24 (9,0)	6 (2,2)	3 (1,1)	5 (1,9)	13 (11,9)	1 (0,9)	2 (1,8)	2 (1,8)
Tos productiva	Común	11 (4,1)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</b>									
Erupción <sup>16</sup>	Muy Común	38 (14,2)	2 (0,7)	0 (0)	0 (0)	22 (20,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Trastornos vasculares</b>									
Hipotensión <sup>17</sup>	Muy Común	33 (12,4)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	13 (11,9)	3 (2,8)	0 (0)	2 (1,8)
Hipertensión <sup>18</sup>	Común	18 (6,7)	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	9 (8,3)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Ruborización	Común	6 (2,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Calificación basada en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional de Cáncer (NCI), versión 4.0.

- Anemia incluye anemia y disminución de la hemoglobina.
- Trombocitopenia incluye disminución del conteo de plaquetas y trombocitopenia.
- Neutropenia incluye neutropenia y disminución del conteo de neutrófilos.
- Leucopenia incluye leucopenia y disminución del conteo de glóbulos blancos.
- Leucocitosis incluye leucocitosis y aumento del conteo de glóbulos blancos.
- Linfopenia incluye disminución del conteo de linfocitos y linfopenia.
- Taquicardia incluye taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, y taquicardia.
- Pirexia incluye aumento de la temperatura corporal y pirexia.
- Edema incluye edema facial, edema generalizado, edema, y edema periférico.
- Dolor de pecho incluye molestias en el pecho, dolor de pecho, dolor de pecho musculoesquelético, y dolor de pecho no cardíaco.
- Hiperbilirrubinemia incluye aumento de la bilirrubina en sangre e hiperbilirrubinemia.
- Las reacciones relacionadas con la infusión es un término compuesto que incluye el término reacción relacionada con la infusión y los siguientes eventos que se presentan dentro de las primeras 48 horas de infusión y el evento que dura ≤ 2 días: pirexia, síndrome de liberación de citoquinas, hipotensión, mialgia, lesión renal aguda, hipertensión, y erupción eritematosa.

13. El aumento de las enzimas hepáticas incluye aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de gamma-glutamyl-transferasa, aumento de la enzima hepática, y aumento de las transaminasas.
14. La disminución de las inmunoglobulinas incluye disminución de la inmunoglobulina G en sangre, disminución de las globulinas, hipogammaglobulinemia, hipoglobulinemia, y disminución de las inmunoglobulinas.
15. Disnea incluye insuficiencia respiratoria aguda, disnea, disnea de esfuerzo, insuficiencia respiratoria, y sibilancias.
16. La erupción incluye eritema, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, y erupción pruriginosa.
17. La hipotensión incluye disminución de la presión arterial e hipotensión.
18. La hipertensión incluye aumento de la presión arterial e hipertensión.

El perfil de reacciones adversas en los pacientes tratados con BLINCYTO en este estudio fue similar en tipo a los que se observaron en los estudios en Fase I/II de un solo brazo; se observó Síndrome de Fuga Capilar en un paciente en el estudio en Fase II de un solo brazo (Estudio 2).

### Leucemia Linfoblástica Aguda de Precursores de células B en Recaída o Refractaria en Pacientes Pediátricos

Las reacciones adversas en pacientes pediátricos tratados con BLINCYTO fueron similares en tipo a los que se observaron en pacientes adultos.

Las reacciones adversas adicionales observadas en el estudio Fase II de un solo brazo en población pediátrica, definidas como eventos de cualquier grado con una incidencia  $\geq 10\%$ , O eventos grado  $\geq 3$  con una incidencia  $\geq 5\%$ , son las siguientes:

Reacción Adversa	BLINCYTO (N = 93)				
	Frecuencia CIOMS	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
<b>Investigaciones</b>					
Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre	Muy Común	10 (10,8)	2 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>					
Hipofosfatemia	Muy Común	12 (12,9)	5 (5,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hipocalcemia	Muy Común	11 (11,8)	5 (5,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>					
Epistaxis	Muy Común	13 (14,0)	4 (4,3)	0 (0,0)	1 (1,1)

\* Calificación basada en Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del NCI versión 4.0.



**Interacciones:** Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

No se han realizado estudios formales de interacción de medicamentos con Blincyto. No se espera que Blincyto afecte las actividades de la enzima CYP450.

**Inmunización**

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos durante o después de la terapia con Blincyto. No se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos durante al menos dos semanas antes de iniciar el tratamiento con Blincyto, durante el tratamiento, y hasta la recuperación del rango normal de linfocitos B posterior al último ciclo de Blincyto

**Vía de administración:** Infusión intravenosa

**Dosificación y Grupo etario:** Dosis y Administración

**Tratamiento de LLA de Precusores de Células B en Recaída o Refractaria**

Se recomienda la hospitalización como mínimo durante los primeros 9 días del primer ciclo y durante los primeros 2 días del segundo ciclo. Para todos los siguientes inicios de ciclo y para el reinicio (p.ej., si el tratamiento es interrumpido por 4 o más horas), se recomienda la supervisión de un profesional de la salud o la hospitalización.

Las bolsas para infusión de BLINCYTO deben prepararse para su infusión durante 24 horas, 48 horas, 72 horas, o 96 horas.

**Dosis**

Blincyto se administra como una infusión intravenosa continua administrada a una velocidad de flujo constante utilizando una bomba de infusión. Un ciclo del tratamiento corresponde a 28 días (4 semanas) de infusión continua seguida por un intervalo libre de tratamiento de 14 días (2 semanas). Los pacientes pueden recibir 2 ciclos de tratamiento de inducción seguido de 3 ciclos adicionales del tratamiento de consolidación de Blincyto.

El tratamiento de mantenimiento de hasta 4 ciclos adicionales se puede suministrar después del tratamiento de consolidación.

Ver la Tabla 1 para la dosis diaria recomendada según el peso del paciente. Los pacientes que pesan más o igual a 45 kg reciben una dosis fija, y para los

pacientes que pesan menos de 45 kg, la dosis se calcula mediante el área de superficie corporal (ASC) del paciente.

Tabla 1. Dosis Recomendada de Blincyto Para la LLA de Precursores de células B en Recaída o Refractaria

Peso del Paciente	Ciclo de Tratamiento 1			Ciclos de Tratamiento Subsecuentes*	
	Días 1 al 7	Días 8 al 28	Días 29 al 42	Días 1 al 28	Días 29 al 42
Mayor o igual a 45 kg ( <i>dosis fija</i> )	9 mcg/día	28 mcg/día	Intervalo libre de tratamiento de 14 días	28 mcg/día	Intervalo libre de tratamiento de 14 días
Menos de 45 kg, ( <i>dosis con base en la ASC</i> )	5 mcg/m <sup>2</sup> /día <i>(no exceder 9 mcg/día)</i>	15 mcg/m <sup>2</sup> /día <i>(no exceder 28 mcg/día)</i>		15 mcg/m <sup>2</sup> /día <i>(no exceder 28 mcg/día)</i>	

\* Para la terapia de mantenimiento, un ciclo de tratamiento de BLINCYTO consta de 28 días de infusión intravenosa continua, seguida de un intervalo de 56 días sin tratamiento.

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. 2017012897 emitido mediante Acta No. 02 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.2.1.1., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva indicación
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017098748

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido en el Acta No. 02 de 2017, numeral 3.2.1.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la ampliación de indicaciones para el producto de la referencia dado que:

- No se cuenta con información suficiente que permita evaluar la seguridad y eficacia en la población pediátrica dado que el estudio presentado se encuentra en curso y es de baja casuística.
- En cuanto a la inclusión del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B en recaída o refractaria, cromosoma fidadelfia positivo, se requiere mayor información clínica comparativa que incluya un tamaño de muestra mayor dado que lo presentado corresponde a un estudio de un solo brazo con baja casuística.

La Sala considera que debe incluirse en el plan de gestión del riesgo para el principio activo Blinatumomab lo relacionado con el riesgo potencial de eventos tromboembólicos y enviar al grupo de de farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

### 3.2.2 MOLÉCULAS COMPETIDORAS

#### 3.2.2.1 BRYXTA® POLVO ESTÉRIL PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20138178  
Radicado : 2017182029  
Fecha : 13/12/2017  
Interesado : Laboratorios La Sante S.A.

Composición:

Cada vial contiene polvo estéril para reconstituir a solución inyectable para uso intravenoso en concentración de 25 mg/mL Bevacizumab.

Forma farmacéutica: polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Bevacizumab está indicado en asociación con quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto. Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente: Bevacizumab agregado a la quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irreseccable. Bevacizumab en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irreseccable con mutaciones activadoras del Gen EGFR. Tratamiento



tratamiento anticoagulante con dosis plenas de una tromboembolia anterior al inicio del tratamiento con Bevacizumab, puesto que tales pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. Por consiguiente, se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento con Bevacizumab en tales pacientes. Sin embargo, no parece que en los pacientes que sufren una trombosis venosa durante el tratamiento con Bevacizumab sea mayor el riesgo de hemorragia de grado 3 o superior si reciben dosis plenas de warfarina y Bevacizumab simultáneamente. Infecciones oculares graves tras la preparación de la solución para uso intravítreo no aprobado: se han descrito casos individuales y series de graves acontecimientos oculares adversos (endofalmitis infecciosa y otros trastornos oculares inflamatorios inclusive) tras el uso intravítreo no aprobado de Bevacizumab preparado a partir de viales aprobados para la administración intravenosa en pacientes con cáncer. Algunos de estos acontecimientos han causado pérdida visual de diversos grados, incluida la ceguera permanente. Hemorragia pulmonar/hemoptisis: los pacientes con CPNM tratados con Bevacizumab pueden correr un riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o, en algunos casos, letal. Los pacientes con historia reciente de hemorragia pulmonar/hemoptisis (> 1/2 cucharilla de sangre roja) no deben recibir Bevacizumab. Hipertensión arterial: entre los pacientes tratados con Bevacizumab se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de la hipertensión probablemente depende de la dosis. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de empezar el tratamiento con Bevacizumab. No hay datos sobre el efecto de Bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de comenzar el tratamiento con este medicamento. Se recomienda vigilar la tensión arterial durante el tratamiento con Bevacizumab. En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente con un tratamiento antihipertensivo estándar ajustado a la situación particular del paciente afectado. El tratamiento con Bevacizumab debe suspenderse definitivamente si una hipertensión clínicamente importante no puede controlarse de modo adecuado con un tratamiento antihipertensivo o si el paciente sufre una crisis hipertensiva o una encefalopatía hipertensiva. Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SLPR): en raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con Bevacizumab signos y síntomas compatibles con el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), un raro trastorno neurológico que se manifiesta clínicamente con los siguientes signos y síntomas (entre otros): convulsiones, cefalea, estado mental alterado, deterioro visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SLPR requiere la confirmación por técnicas de imagen cerebral, preferiblemente la resonancia magnética (RM). En pacientes con SLPR se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la retirada de Bevacizumab. Se desconocen los efectos toxicológicos de reiniciar la administración de Bevacizumab en los pacientes que hayan experimentado antes el SLPR.

**Tromboembolia arterial:** en los estudios clínicos, la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales (accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios e infarto agudo de miocardio) fue superior en los pacientes tratados con Bevacizumab + quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Bevacizumab se suspenderá definitivamente en caso de eventos de tromboembolia arterial. Los pacientes tratados con Bevacizumab + quimioterapia que tengan más de 65 años o antecedentes de tromboembolia arterial corren un mayor riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia arterial mientras reciben Bevacizumab. El tratamiento de tales pacientes con Bevacizumab exige precaución.

**Tromboembolia venosa:** los pacientes tratados con Bevacizumab pueden correr el riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia venosa, incluida una embolia pulmonar. Las pacientes que reciben Bevacizumab como tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de sufrir eventos tromboembólicos venosos: se suspenderá la administración de Bevacizumab en los pacientes con episodios de tromboembolia venosa potencialmente mortales (grado 4), como embolia pulmonar. Si ésta es de grado= 3, se los vigilará estrechamente.

**Insuficiencia cardíaca congestiva:** en los estudios clínicos se han descrito episodios compatibles con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Las observaciones clínicas iban desde descenso asintomático de la fracción de eyección ventricular izquierda a ICC sintomática, con necesidad de tratamiento u hospitalización. La administración de Bevacizumab a pacientes con una cardiopatía clínicamente importante, por ejemplo una coronariopatía preexistente, o ICC preexistente exige especial precaución. La mayoría de los pacientes que sufrieron ICC presentaban carcinoma de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas o radioterapia de la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo de ICC. en los pacientes del estudio avf3694g tratados con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas previamente no se elevó la incidencia de ICC de todos los grados en el grupo de antraciclina + bevacizumab en comparación con los que habían recibido antraciclinas solamente. Tanto en el estudio avf3694g como en avf3693g, episodios de ICC de grado 3 o superior fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que entre los que recibieron quimioterapia sola. Esta observación concuerda con los resultados de otros estudios del carcinoma de mama metastásico sin tratamiento antraciclínico concomitante.

**Neutropenia:** se ha observado un incremento de las tasas de neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia grave (incluidos algunos fallecimientos) en los pacientes tratados con ciertos regímenes quimioterápicos mielotóxicos + Bevacizumab en comparación con la quimioterapia sola.

**Cicatrización de heridas:** Bevacizumab puede afectar negativamente al proceso de cicatrización de las heridas. El tratamiento con Bevacizumab no debe iniciarse hasta que hayan transcurrido al menos 28 días desde una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado por completo. En caso de complicaciones de la

cicatrización durante el tratamiento con Bevacizumab, éste debe retirarse temporalmente hasta la plena cicatrización de la herida. La administración de Bevacizumab debe suspenderse de forma transitoria ante una intervención quirúrgica programada. En raras ocasiones se han notificado casos de fascitis necrotizante, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con Bevacizumab; generalmente fueron secundarios a complicaciones de la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas. En pacientes que desarrollen una fascitis necrotizante se interrumpirá la administración de Bevacizumab y se instaurará cuanto antes el tratamiento pertinente. Proteinuria: en los estudios clínicos, la incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) fue poco frecuente en los pacientes tratados con Bevacizumab. En caso de proteinuria de grado 4, la administración de Bevacizumab debe suspenderse definitivamente. Reacciones de hipersensibilidad, reacciones a la infusión: los pacientes pueden sufrir reacciones a la infusión/de hipersensibilidad. Se recomienda observar estrechamente a los pacientes durante la administración de bevacizumab y tras la misma, como corresponde a cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico. En caso de que se produzca una reacción, se debe retirar la infusión e instaurar las medidas terapéuticas adecuadas. No se considera necesaria la premedicación sistemática. Insuficiencia ovárica/fecundidad: Bevacizumab puede alterar la fecundidad femenina. Por tanto, antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab de mujeres con capacidad de procrear deben analizarse con ellas estrategias para preservar la fecundidad.

#### Reacciones adversas:

(En ensayos clínicos): En el ensayo clínico comparativo entre Bevacizumab biosimilar y Avastin® (módulo 5 del CTD) se demostró que ambos productos fueron igualmente bien tolerados. Se reportaron 394 eventos adversos emergentes de tratamiento y 38 eventos adversos serios en el grupo Bevacizumab (Zydus), mientras que se reportaron 181 eventos adversos emergentes de tratamiento y 20 eventos adversos serios informados en el grupo Bevacizumab (Roche). Además, 25 sujetos en el grupo Bevacizumab (Zydus) y 12 sujetos en el grupo Bevacizumab (Roche) experimentaron al menos un evento adverso serio durante el estudio; 11 sujetos murieron en Bevacizumab (Zydus) y 4 sujetos en Bevacizumab (Roche). Al final se reportó un total de 19 sujetos que discontinuaron el medicamento debido a eventos adversos; 14 sujetos en Bevacizumab (Zydus) y 5 sujetos en Bevacizumab (Roche). Los principales eventos adversos reportados con mayor frecuencia en el grupo de Bevacizumab Biosimilar fueron trastornos gastrointestinales, trastornos generales y síntomas cutáneos y subcutáneos en el sitio de administración. En el grupo intervenido con Bevacizumab innovador (Roche) los principales eventos reportados fueron trastornos gastrointestinales y alteraciones cutáneas y subcutáneas del sitio de

administración. Eventos comunes en ambos grupos fueron vómito, astenia, alopecia, pirexia, disminución del apetito, dolor en las extremidades parestesias, diarrea náusea y tos.

Interacciones: Evítase el uso concomitante de Bevacizumab con BCG (intravesical), belimumab, deferiprone, dipirona y sunitinib

- Bevacizumab puede incrementar los niveles/efectos de agentes antineoplásicos (antraciclina sistémica), belimumab, bisfosfonatos, clozapina, deferiprone, sorafenib y sunitinib.
- Los niveles/efectos del bevacizumab pueden incrementarse por el uso concomitante con dipirona o sunitinib.
- Bevacizumab puede disminuir los niveles/efectos de BCG intravesical

Vía de administración: Intravenosa (I.V.)

Dosificación y Grupo etario:

El bevacizumab es un medicamento antineoplásico que debe ser administrado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el empleo de este tipo de medicamentos.

Indicaciones generales para la administración: Bevacizumab debe ser disuelto en solución salina normal (0.9%); no debe diluirse en soluciones glucosadas. La dosis inicial debe administrarse en perfusión intravenosa durante 90 minutos. Si se tolera bien la primera perfusión, la segunda puede administrarse durante 60 minutos. Si se tolera bien la perfusión de 60 minutos, todas las perfusiones siguientes se pueden administrar durante 30 minutos. Bevacizumab no debe administrarse como pulsos o bolos intravenosos. No se recomienda la reducción de la dosis en caso de aparición de reacciones adversas; de ser necesario, el tratamiento debe interrumpirse permanente o temporalmente.

Dosificación en carcinoma metastásico de colon o recto (CCRm): Tratamiento de primera línea: La dosis recomendada es de 5 mg/kg de peso corporal administrados cada 2 semanas, o 7.5 mg/kg de peso corporal administrados cada 3 semanas. Tratamiento de segunda línea: La dosis recomendada es de 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal administrados cada 2 semanas, o 7.5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados cada 3 semanas. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente.

Dosificación en carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente: Bevacizumab debe ser administrado en combinación con quimioterapia basada en platino durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de Bevacizumab en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada en combinación con cisplatino es de 7.5 mg/kg de peso corporal



administrados una vez cada 3 semanas. La dosis recomendada en combinación con carboplatino es de 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas.

Dosificación en cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (CRm): La dosis recomendada de Bevacizumab es de 10 mg/kg de peso corporal administrados cada 2 semanas. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente.

Dosificación en gliomas malignos (G-IV WHO) glioblastomas: La dosis recomendada de Bevacizumab es de 10 mg/kg de peso corporal administrados cada 2 semanas o 15 mg/kg de peso corporal cada tres semanas. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente.

Dosificación en cáncer epitelial de ovario estadio III o IV: Tratamiento de primera línea: La dosis recomendada de Bevacizumab es de 15 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas. Bevacizumab se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de monoterapia continua durante 15 meses o hasta la progresión de la enfermedad; lo que ocurra primero.

Dosificación en cáncer de cervicouterino: Bevacizumab se administra en combinación con alguno de los siguientes regímenes de quimioterapia: (1) paclitaxel y cisplatino o (2) paclitaxel y topotecán. La dosis recomendada de Bevacizumab es de 15 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas. Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad subyacente.

Dosificación en poblaciones especiales:

Uso en el embarazo: la angiogénesis cumple un papel muy importante en el desarrollo fetal por lo que la inhibición de este proceso mediante la administración de Bevacizumab puede conducir a efectos deletéreos del desarrollo del feto, por lo que este medicamento no debe ser administrado durante el embarazo y las mujeres en edad fértil deberán adoptar medidas anticonceptivas durante el tratamiento y hasta por 6 meses después de haber finalizado la administración del Bevacizumab. El tratamiento con Bevacizumab puede incrementar el riesgo de falla ovárica y afectar de manera adversa la fertilidad.

Uso durante la lactancia: se desconoce si el Bevacizumab pasa a la leche materna humana; sin embargo, y dado que la IgG pasa a la leche materna, el bevacizumab podría alterar el crecimiento y desarrollo del neonato por lo que se aconseja interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Bevacizumab hasta por 6 meses después de la última dosis.

Pacientes de edad avanzada: No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal: No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática: No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia del bevacizumab en niños menores de 18 años.

Grupo etario: Adultos mayores de 18 años

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. 2017182029
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 2017182029

**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 los aspectos de calidad, se deben aclarar los aspectos relacionados a continuación, los cuales se detallaran en el acto administrativo:

- **Código IUM.**
- **Sistema de Expresión.**
- **Estabilidad del Gen.**
- **Bancos Celulares.**
- **Aclaración de Escala de Lotes de Producción.**
- **Sistema Envase Cierre para principio activo.**
- **Estabilidad de Productos Intermedios.**
- **Estudio de Comparabilidad.**
- **Estabilidad del Principio Activo.**
- **Estabilidad del Producto Terminado.**
- **Información de Seguridad de Materiales.**
- **Artes.**

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe:

- Aclarar el número de pacientes establecidos para cada uno de los análisis (farmacocinética, eficacia, seguridad, inmunogenicidad) teniendo en cuenta el reclutamiento inicial de 248 pacientes y la exclusión de pacientes para el análisis de cada una de las etapas.
- Justificar el tiempo de seguimiento de inmunogenicidad ya que lo adjuntado es a 4 meses.
- Aclarar basados en que modelo estadístico se determina que los valores de los títulos en ambos grupos de tratamiento fueron comparables teniendo en cuenta los datos reportados.
- Allegar los resultados del estudio farmacocinético en los estados estacionarios y porque los mismos solo se allegan del primer ciclo del estudio.

#### En cuanto al plan de gestión del riesgo:

- Hay incongruencia entre la forma farmacéutica del formato (Polvo para inyección) y la forma que se presenta en el documento Plan de Gestión de Riesgos (PGR) (Concentrado líquido para Infusión). Se solicita aclaración, incluyendo procedimiento de dilución en caso de que sea polvo para inyección, relación de los riesgos y medidas de minimización que se deriven de ellos.
- La fecha de autorización y lanzamiento en el mundo que registran (2004) no concuerda con lo encontrado (2017). Se solicita aclare fecha de lanzamiento del producto propio.
- Se solicita incluir en precauciones y advertencias del producto el riesgo de perforación de septum nasal.
- No se describe el tipo de farmacovigilancia a implementar durante la comercialización del producto ni se describen las actividades de Farmacovigilancia activa requeridas en la norma. Se solicita complementar la información.
- No hay contempladas medidas adicionales de minimización de riesgo, sobre todo en los casos de riesgos de alta incidencia o susceptibles de generar muerte o secuelas permanentes al paciente. Se solicita complementar la información.

- **Crear un programa de pacientes para la aplicación de farmacovigilancia activa y allegar las estrategias de educación a profesionales de la salud y pacientes.**

### 3.2.2.2 DERISE 25 DERISE 40

Expediente : 20127874  
Radicado : 2017071694 / 2017173482  
Fecha : 28/11/2017  
Interesado : Seven Pharma Colombia S.A.S  
Fabricante : Hetero Drugs Limited. Unit-III

#### Composición:

- Cada vial contiene 25mcg de Darbepoetina alfa (Origen ADNR)
- Cada vial contiene 40mcg de Darbepoetina alfa (Origen ADNR)

#### Indicaciones:

Darbepoetina alfa inyección se indica para:

- Tratamiento de la anemia sintomática asociada a insuficiencia renal crónica (IRC) en adultos.
- Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con cáncer con patologías malignas no mieloides tratados con quimioterapia

#### Contraindicaciones:

No use Darbepoetina alfa:

- Si es usted alérgico a la darbepoetina alfa o cualquier otro de los ingredientes de esta medicina
- Si ha sido diagnosticado con presión sanguínea alta que no está siendo controlada con otros medicamentos recetados por su médico.

#### Precauciones y advertencias:

General:

Para mejorar la trazabilidad de los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs), el nombre comercial del AEE administrado debe ser claramente anotado (o hacerlo constar) en la historia clínica del paciente.

Se debe controlar la presión arterial de todos los pacientes, especialmente al inicio del tratamiento con Darbepoetina alfa. Si fuera difícil controlar la presión arterial mediante la instauración de medidas apropiadas, la hemoglobina puede reducirse disminuyendo o interrumpiendo la dosis de Darbepoetina alfa. En pacientes con

IRC tratados con Darbepoetina alfa, se han observado casos de hipertensión grave, incluyendo crisis hipertensiva, encefalopatía hipertensiva y ataques.

Con objeto de asegurar una eritropoyesis efectiva, se deben determinar los niveles de hierro en todos los pacientes antes y durante el tratamiento, pudiendo ser necesario un tratamiento con suplemento de hierro.

La falta de respuesta al tratamiento con Darbepoetina alfa debe investigarse para conocer sus causas. Deficiencias de hierro, ácido fólico o de vitamina B12 reducen la efectividad de los AEEs y, por lo tanto, deben corregirse. Las infecciones intercurrentes, los episodios inflamatorios o traumáticos, las hemorragias ocultas, la hemólisis, la toxicidad grave por aluminio, las enfermedades hematológicas subyacentes o la fibrosis de médula ósea pueden comprometer también la respuesta eritropoyética. Se considerará la realización de un recuento de reticulocitos como parte de la evaluación. Si se han excluido las causas comunes de falta de respuesta, y el paciente presenta reticulocitopenia, se considerará la realización de un examen de la médula ósea. Si la biopsia de la médula ósea es compatible con la aplasia pura de células rojas (APCR), se realizará un test de anticuerpos anti-eritropoyetina.

Se han descrito casos de aplasia pura de células rojas causada por anticuerpos neutralizantes Anti-eritropoyetina, asociados con tratamientos con AEEs, incluyendo Darbepoetina alfa. La mayoría de los casos han sido notificados en pacientes con insuficiencia renal crónica tratados por vía subcutánea. Se ha observado que estos anticuerpos presentan reacciones cruzadas con todas las proteínas eritropoyéticas, por lo que los pacientes en los que se sospeche o se haya confirmado la presencia de anticuerpos neutralizantes contra eritropoyetina no deben ser tratados con Darbepoetina alfa.

Una reducción paradójica en la concentración de hemoglobina y el desarrollo de anemia grave asociada con recuentos bajos de reticulocitos debería conllevar una interrupción del tratamiento con epoetina y la realización de un test con anticuerpos de anti-eritropoyetina. Se han notificado casos en pacientes con hepatitis C tratados con interferón y ribavirina, cuando las epoetinas se usan de forma concomitante. Las epoetinas no están aprobadas en el tratamiento de la anemia asociada a hepatitis C.

La enfermedad hepática activa fue un criterio de exclusión en todos los estudios de Darbepoetina alfa, por lo que no se tienen datos de pacientes con la función hepática alterada. Como se cree que el hígado es la principal vía de eliminación de darbepoetina alfa y r-HuEPO, Darbepoetina alfa se administrará con precaución en pacientes con enfermedad hepática.

Darbepoetina alfa debe utilizarse con precaución en los pacientes con anemia de células falciformes. El uso indebido de Darbepoetina alfa por personas sanas puede producir un aumento excesivo del volumen de la masa globular. Ello puede asociarse a complicaciones del sistema cardiovascular que pueden llegar a tener consecuencias fatales.

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural (un derivado del látex) que puede provocar reacciones alérgicas.

En pacientes con insuficiencia renal crónica, la concentración de hemoglobina en la fase de mantenimiento no debe exceder el límite superior del rango recomendado. En ensayos clínicos se observó un aumento del riesgo de muerte, de aparición de episodios cardiovasculares graves o cerebrovasculares, incluyendo ictus y de trombosis de los accesos vasculares cuando se administraron AEEs con el fin de alcanzar un nivel de hemoglobina superior a 12 g/dl (7.5 mmol/l).

En ensayos clínicos controlados no se han observado beneficios significativos atribuibles a la administración de epoetinas cuando se aumentaba la concentración de hemoglobina por encima del nivel necesario para controlar los síntomas de anemia y evitar las transfusiones sanguíneas.

Darbepoetina alfa se debe utilizar con precaución en pacientes epilépticos. Se han notificado casos de convulsiones en pacientes tratados con Darbepoetina alfa.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es fundamentalmente “libre de sodio”.

- Pacientes con insuficiencia renal crónica:

En pacientes con insuficiencia renal crónica, la concentración de hemoglobina en la fase de mantenimiento no debe exceder el límite superior del rango recomendado. En ensayos clínicos, se observó un aumento del riesgo de muerte, de aparición de episodios cardiovasculares graves o cerebrovasculares, incluyendo apoplejía y trombosis de los accesos vasculares cuando se administraron AEEs con el fin de alcanzar un nivel de hemoglobina superior a 12 g/dl (7.5 mmol/l).

En ensayos clínicos controlados no se han observado beneficios significativos atribuibles a la administración de epoetinas cuando la concentración de hemoglobina se incrementa por encima del nivel necesario para controlar los síntomas de anemia y evitar las transfusiones sanguíneas.

El tratamiento con suplemento de hierro está recomendado para todos los pacientes cuyos niveles de ferritina séricos sean inferiores a 100 µg/l o cuya saturación de transferrina esté por debajo del 20%.

Los niveles séricos de potasio deben vigilarse regularmente durante el tratamiento con Darbepoetina alfa. Se ha reportado elevación de los niveles de potasio en algunos pacientes tratados con Darbepoetina alfa, aunque no se ha establecido una relación de causalidad. Si se observaran niveles de potasio altos o una elevación de los mismos debería considerarse la suspensión del tratamiento con Darbepoetina alfa hasta que dichos niveles sean corregidos.

- Pacientes con cáncer:
- Efecto sobre el crecimiento del tumor:

Las epoetinas son factores de crecimiento que estimulan principalmente la producción de glóbulos rojos. Los receptores de eritropoyetina pueden ser expresados en la superficie de diversos tipos de células tumorales. Como ocurre con todos los factores de crecimiento, existe la preocupación que las epoetinas puedan estimular el crecimiento de tumores. En diversos ensayos clínicos controlados, no se ha observado que las epoetinas mejoren la supervivencia global o reduzcan el riesgo de progresión tumoral en pacientes con anemia asociada a cáncer.

En ensayos clínicos controlados, se ha observado que el uso de Darbepoetina alfa y otros AEEs:

- Reducía el tiempo hasta la progresión del tumor en pacientes con cáncer de cabeza y cuello avanzado que recibían radioterapia cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina por encima de 14 g/dl (8.7 mmol/l). El uso de AEEs no está indicado en esta población de pacientes.
- Reducía la supervivencia global y aumentaba el número de muertes atribuidas a la progresión de la enfermedad a los cuatro meses, en pacientes con cáncer de mama metastásico que recibían quimioterapia cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina entre 12 y 14 g/dl (entre 7.5 y 8.7 mmol/l).
- Aumentaba el riesgo de muerte cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina de 12 g/dl (7.5 mmol/l) en pacientes con neoplasia maligna activa que no recibían ni quimioterapia ni radioterapia. El uso de AEEs no está indicado en esta población de pacientes.

En vista de lo anterior, en algunas situaciones clínicas la transfusión sanguínea debe ser el tratamiento de elección para la anemia en pacientes con cáncer. La decisión de administrar eritropoyetinas recombinantes se tomará en base a la evaluación de la relación beneficio/riesgo junto con la aceptación individual del

paciente y teniendo en cuenta el contexto clínico específico. Los factores que deben considerarse en esta evaluación son el tipo de tumor y su estadio, el grado de anemia, la esperanza de vida, el entorno en el que el paciente está siendo tratado y la preferencia del paciente.

En pacientes con tumores sólidos o malignidades linfoproliferativas, si los valores de hemoglobina superan los 12 g/dl (7.5 mmol/l), se seguirá el ajuste de dosis descrito en la posología con objeto de minimizar el riesgo potencial de accidentes tromboembólicos. El recuento de plaquetas y los niveles de hemoglobina también deberán monitorizarse periódicamente.

-Fertilidad, embarazo y lactancia Embarazo:

No hay estudios adecuados y bien controlados con Darbepoetina alfa en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posparto. No se detectó alteración en la fertilidad. Debe tenerse precaución a la hora de recetarle a mujeres embarazadas.

-Lactancia:

Se desconoce si Darbepoetina alfa se excreta en la leche materna humana. No puede descartarse un riesgo para el lactante. Se debe tomar una decisión respecto de discontinuar la lactancia o discontinuar/abstenerse de la terapia de Darbepoetina alfa teniendo en cuenta el beneficio de amamantar al niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

-Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: Darbepoetina alfa no tiene influencia significativa sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas graves se reportaron con el uso de Darbepoetina alfa:

- Incremento de la mortalidad, infarto del miocardio, accidente cerebrovascular y tromboembolismo.
- Incremento de la mortalidad y/o incremento del riesgo de la progresión tumoral o recurrencia en pacientes con cáncer.
- Reacciones cutáneas severas: Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidermal tóxica
- Hipertensión
- Epilepsias
- PRCA
- Reacciones alérgicas graves

Inmunogenicidad



Existe un potencial para la inmunogenicidad con Darbepoetina alfa como todas las proteínas terapéuticas. Los anticuerpos neutralizantes de Darbepoetina alfa que reaccionan de forma cruzada con eritropoyetina endógena y otros ESA pueden producir PRCA o anemia grave (con o sin otra citopenia).

Pacientes con insuficiencia renal crónica

Pacientes adultos

Las reacciones adversas que ocurren en los pacientes tratados con Darbepoetina alfa son: hipertensión, disnea, edema periférico, tos, hipotensión durante el procedimiento, angina de pecho, complicaciones del acceso vascular, sobrecarga de líquidos, erupción/eritema y trombosis del injerto arteriovenoso.

Pacientes pediátricos

Las reacciones adversas graves reportadas con más frecuencia con Darbepoetina alfa en los ensayos clínicos fueron hipertensión y convulsiones. Las reacciones adversas reportadas más comunes fueron hipotensión, dolor en el lugar de la inyección, erupción y convulsiones. Los estudios no han evaluado los efectos de Darbepoetina alfa cuando se administró a los pacientes pediátricos como tratamiento inicial para la anemia asociada a la CKD.

Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia

Las reacciones adversas de los estudios clínicos controlados y la experiencia después de la comercialización son hipersensibilidad, convulsiones, hipertensión, eventos tromboembólicos, que incluyen embolia pulmonar, erupción/eritema, edema y dolor en el lugar de la inyección

Interacciones:

No se han realizado estudios formales sobre interacciones farmacológicas de Darbepoetina alfa.

Los resultados clínicos obtenidos hasta ahora no indican ninguna interacción de Darbepoetina alfa con otras sustancias. Sin embargo, existe un potencial para una interacción con sustancias que están sumamente unidas a los glóbulos rojos, por ejemplo, Ciclosporina, Tacrolimus. Si Darbepoetina alfa se administra de forma concomitante con cualquiera de estos tratamientos, los niveles sanguíneos de estas sustancias se deben monitorear y se debe ajustar la dosis a medida que suba la hemoglobina.

Vía de administración: Subcutánea e intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Pacientes con Insuficiencia Renal Crónica/ pacientes con Enfermedad Renal Crónica

Darbepoetina alfa se administra por vía subcutánea como una inyección única semanal. Cuando la terapia con Darbepoetina alfa se inicia o ajusta, la hemoglobina se debe monitorear semanalmente hasta que se estabilice y por lo menos mensualmente después. Durante la terapia, los parámetros hematológicos se deben monitorear con regularidad. Las dosis se deben individualizar para garantizar que la hemoglobina se mantenga en un nivel apropiado para cada paciente. Para los pacientes que responden a la Darbepoetina alfa con un rápido incremento en la hemoglobina (por ejemplo, más de 1 g/dL en cualquier periodo de 2 semanas), la dosis de Darbepoetina alfa se debe reducir.

#### Corrección de la anemia

La dosis inicial mediante administración por vía subcutánea es 0.45 mcg/kg del peso corporal, como una inyección única una vez a la semana. Alternativamente, en los pacientes que no reciben diálisis, una dosis inicial de 0.75 mcg/kg del peso corporal se puede administrar por vía subcutánea como una inyección única una vez cada 2 semanas o 1.5 mcg/kg una vez al mes.

Si las oscilaciones de hemoglobina fuera del intervalo recomendado ocurren, la dosis de Darbepoetina alfa se debe ajustar como se describe a continuación.

No se ha estudiado el uso de Darbepoetina alfa en pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica como tratamiento inicial para corregir la anemia.

#### Dosis de mantenimiento

La dosis debe ser ajustada para cada paciente para lograr y mantener los niveles de hemoglobina dentro del rango de 10 a 12 g/dL. Si aparecen excursiones de hemoglobina fuera del intervalo recomendado, las dosis de Darbepoetina alfa se deben ajustar. El incremento en la dosis no se debe realizar con más frecuencia que una vez al mes.

#### Ajuste de dosis

Si la hemoglobina aumenta y llega a los 12 g/dL, la dosis se debe reducir aproximadamente a un 25%. Si la hemoglobina continua aumentando, las dosis se deben suspender temporalmente hasta que la hemoglobina comience a disminuir, punto en el cual la terapia se debe reiniciar en una dosis de aproximadamente 25% por debajo de la dosis anterior. Si la hemoglobina aumenta por más de 1 g/dL en un periodo de 2 semanas, la dosis se debe disminuir aproximadamente a un 25%.

Si el incremento de la hemoglobina es menos de 1 g/dL durante 4 semanas y los depósitos de hierro son los adecuados, la dosis de Darbepoetina alfa se puede incrementar aproximadamente a un 25% de la dosis previa. Los incrementos

posteriores se pueden realizar en intervalos de 4 semanas hasta que la hemoglobina específica se haya obtenido.

Para los pacientes cuya hemoglobina no alcanza un nivel dentro del rango de 10 a 12 g/dL con el uso de valoraciones adecuadas de dosis de Darbepoetina alfa durante un periodo de 12 semanas:

No administrar dosis más altas de Darbepoetina alfa y usar la dosis más baja que mantendrá un nivel suficiente de hemoglobina para evitar la necesidad de transfusiones recurrentes de células rojas (RBC),

Evaluar y tratar para determinar otras causa de anemia y

A partir de entonces, la hemoglobina debe continuar siendo monitoreada y si la receptividad mejora, los ajustes de la dosis de Darbepoetina alfa se deben realizar según la descrito anteriormente; discontinuar el uso de Darbepoetina alfa si la receptividad no mejora y el paciente necesita transfusiones recurrentes de RBC.

#### Conversión de Epoetina alfa a Darbepoetina alfa:

La dosis inicial semanal de Darbepoetina alfa para pacientes adultos y pediátricos se calcula en base a la dosis semanal de Epoetina alfa al momento de la sustitución. Debido a la variabilidad, las dosis se deben valorar para lograr y mantener los niveles de hemoglobina dentro del rango de 10 a 12 g/dL. Debido a la mayor vida media sérica, Darbepoetina alfa se debe administrar con menos frecuencia que la Epoetina alfa. Darbepoetina alfa se debe administrar una vez a la semana si el paciente recibe Epoetina alfa 2 a 3 veces a la semana. Darbepoetina alfa se debe administrar una vez cada 2 semanas si el paciente recibe Epoetina alfa una vez por semana. La vía de administración subcutánea se debe mantener.

Dosis previa semanal de Epoetina alfa (unidades/semana)	Dosis semanal de Darbepoetina (mcg/semana)	
	Pacientes adultos	Pacientes pediátricos
< 1,500	6.25	Ver texto*
1,500 a 2,499	6.25	6.25
2,500 a 4,999	12.5	10
5,000 a 10,999	25	20
11,000 a 17,999	40	40
18,000 a 33,999	60	60
34,000 a 89,999	100	100
≥ 90,000	200	200

\* Para pacientes pediátricos que reciben una dosis semanal de Epoetina alfa <1,500 unidades/semana, los datos disponibles no son suficientes para determinar la conversión de dosis de Darbepoetina alfa.

### Pacientes en quimioterapia por cáncer

Iniciar Darbepoetina alfa en pacientes con quimioterapia contra el cáncer solo si la hemoglobina es menos de 10 g/dL, y si hay un mínimo de dos meses adicionales de la quimioterapia planificada.

Usar la dosis más baja de Darbepoetina alfa necesaria para evitar las transfusiones de RBC.

### Dosis inicial recomendada:

La dosis inicial recomendada y programas son:

- 2,25 mcg/kg cada semana por vía subcutánea hasta el término del ciclo de la quimioterapia.
- 500 mcg cada 3 semanas por vía subcutánea hasta el término del ciclo de la quimioterapia.

### Ajuste de dosis

Ajuste de dosis	Programa semanal	Programa cada 2 semanas
Si la hemoglobina aumenta más de 1 g/dL en cualquier periodo de 2 semanas o, Si la hemoglobina alcanza un nivel necesario para evitar la transfusión de RBC.	Reducir la dosis a un 40%	Reducir la dosis a un 40%
Si la hemoglobina excede un nivel necesario para evitar la transfusión de RBC.	Suspender la dosis hasta que la hemoglobina alcance un nivel en el que las transfusiones de RBC se puedan requerir. Reiniciar a una dosis de 40% por debajo de la dosis previa.	Suspender la dosis hasta que la hemoglobina alcance un nivel en el que las transfusiones de RBC se puedan requerir. Reiniciar a una dosis de 40% por debajo de la dosis previa.
Si la hemoglobina aumenta por menos de 1 g/dL y permanece por debajo de 10 g/dL después de 6 semanas de terapia.	Aumentar la dosis a 4.5 mcg/kg/semana	Sin ajuste de dosis

Si no hay respuesta medida por los niveles de hemoglobina o si aún se requieren transfusiones de RBC después de 8 semanas de terapia.  Luego del término de un ciclo de quimioterapia.	Descontinuar el uso de Darbeopetina alfa.	Descontinuar el uso de Darbeopetina alfa.
--	---	---

#### Uso en pacientes con insuficiencia hepática

No se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A según Child-Pugh), moderada (clase B según Child-Pugh) o grave (clase C según Child-Pugh).

#### Uso en pacientes de edad avanzada

No se recomienda el ajuste de dosis.

#### Preparación y administración de Darbeopetina alfa inyección

No agitar la inyección de Darbeopetina alfa que contiene la jeringa precargada. Luego de retirar la jeringa precargada del refrigerador, protegerla de la luz hasta la administración. La agitación vigorosa o exposición a la luz puede dañar la Darbeopetina alfa ocasionando que se vuelva biológicamente inactiva. Siempre se debe almacenar la inyección de Darbeopetina alfa en su caja hasta su use.

Darbeopetina alfa inyección se debe inspeccionar visualmente para determinar partículas extrañas y descoloración antes de la administración. No usar ninguna jeringa precargada que presente partículas extrañas o descoloración.

No diluir la inyección de Darbeopetina alfa.

Darbeopetina alfa no contiene conservantes. Descartar cualquier parte no usada de la inyección de inmediato. No usar si Darbeopetina alfa inyección ha expirado

Condición de venta: Uso Institucional

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017012379 emitido mediante Acta No. 01 de 2017, numeral 3.2.2.1., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017071694

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 01 de 2017, numeral 3.2.2.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:**

- Cada vial contiene 25mcg de Darbepoetina alfa (Origen ADNR)
- Cada vial contiene 40mcg de Darbepoetina alfa (Origen ADNR)

**Indicaciones:**

Darbepoetina alfa inyección se indica para:

- Tratamiento de la anemia sintomática asociada a insuficiencia renal crónica (IRC) en adultos.
- Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con cáncer con patologías malignas no mieloides tratados con quimioterapia

**Contraindicaciones:**

**No use Darbepoetina alfa:**

- Si es usted alérgico a la darbepoetina alfa o cualquier otro de los ingredientes de esta medicina
- Si ha sido diagnosticado con presión sanguínea alta que no está siendo controlada con otros medicamentos recetados por su médico.

**Precauciones y advertencias:**

**General:**

Para mejorar la trazabilidad de los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs), el nombre comercial del AEE administrado debe ser claramente anotado (o hacerlo constar) en la historia clínica del paciente.

Se debe controlar la presión arterial de todos los pacientes, especialmente al inicio del tratamiento con Darbepoetina alfa. Si fuera difícil controlar la presión arterial mediante la instauración de medidas apropiadas, la hemoglobina puede reducirse disminuyendo o interrumpiendo la dosis de Darbepoetina alfa. En pacientes con IRC tratados con Darbepoetina alfa, se han observado casos de hipertensión grave, incluyendo crisis hipertensiva, encefalopatía hipertensiva y ataques.

Con objeto de asegurar una eritropoyesis efectiva, se deben determinar los niveles de hierro en todos los pacientes antes y durante el tratamiento, pudiendo ser necesario un tratamiento con suplemento de hierro.

La falta de respuesta al tratamiento con Darbepoetina alfa debe investigarse para conocer sus causas. Deficiencias de hierro, ácido fólico o de vitamina B12 reducen la efectividad de los AEEs y, por lo tanto, deben corregirse. Las infecciones intercurrentes, los episodios inflamatorios o traumáticos, las hemorragias ocultas, la hemólisis, la toxicidad grave por aluminio, las enfermedades hematológicas subyacentes o la fibrosis de médula ósea pueden comprometer también la respuesta eritropoyética. Se considerará la realización de un recuento de reticulocitos como parte de la evaluación. Si se han excluido las causas comunes de falta de respuesta, y el paciente presenta reticulocitopenia, se considerará la realización de un examen de la médula ósea. Si la biopsia de la médula ósea es compatible con la aplasia pura de células rojas (APCR), se realizará un test de anticuerpos anti-eritropoyetina.

Se han descrito casos de aplasia pura de células rojas causada por anticuerpos neutralizantes Anti-eritropoyetina, asociados con tratamientos con AEEs, incluyendo Darbepoetina alfa. La mayoría de los casos han sido notificados en pacientes con insuficiencia renal crónica tratados por vía subcutánea. Se ha observado que estos anticuerpos presentan reacciones cruzadas con todas las proteínas eritropoyéticas, por lo que los pacientes en los que se sospeche o se haya confirmado la presencia de anticuerpos neutralizantes contra eritropoyetina no deben ser tratados con Darbepoetina alfa.

Una reducción paradójica en la concentración de hemoglobina y el desarrollo de anemia grave asociada con recuentos bajos de reticulocitos debería conllevar una interrupción del tratamiento con epoetina y la realización de un test con anticuerpos de anti-eritropoyetina. Se han notificado casos en pacientes con hepatitis C tratados con interferón y ribavirina, cuando las epoetinas se usan de forma concomitante. Las epoetinas no están aprobadas en el tratamiento de la anemia asociada a hepatitis C.

La enfermedad hepática activa fue un criterio de exclusión en todos los estudios de Darbepoetina alfa, por lo que no se tienen datos de pacientes con la función hepática alterada. Como se cree que el hígado es la principal vía de eliminación de darbepoetina alfa y r-HuEPO, Darbepoetina alfa se administrará con precaución en pacientes con enfermedad hepática.

Darbepoetina alfa debe utilizarse con precaución en los pacientes con anemia de células falciformes. El uso indebido de Darbepoetina alfa por personas sanas puede producir un aumento excesivo del volumen de la masa globular. Ello puede asociarse a complicaciones del sistema cardiovascular que pueden llegar a tener consecuencias fatales.

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural (un derivado del látex) que puede provocar reacciones alérgicas.

En pacientes con insuficiencia renal crónica, la concentración de hemoglobina en la fase de mantenimiento no debe exceder el límite superior del rango recomendado. En ensayos clínicos se observó un aumento del riesgo de muerte, de aparición de episodios cardiovasculares graves o cerebrovasculares, incluyendo ictus y de trombosis de los accesos vasculares cuando se administraron AEEs con el fin de alcanzar un nivel de hemoglobina superior a 12 g/dl (7.5 mmol/l).

En ensayos clínicos controlados no se han observado beneficios significativos atribuibles a la administración de epoetinas cuando se aumentaba la concentración de hemoglobina por encima del nivel necesario para controlar los síntomas de anemia y evitar las transfusiones sanguíneas.

Darbepoetina alfa se debe utilizar con precaución en pacientes epilépticos. Se han notificado casos de convulsiones en pacientes tratados con Darbepoetina alfa.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es fundamentalmente “libre de sodio”.

**- Pacientes con insuficiencia renal crónica:**

En pacientes con insuficiencia renal crónica, la concentración de hemoglobina en la fase de mantenimiento no debe exceder el límite superior del rango recomendado. En ensayos clínicos, se observó un aumento del riesgo de muerte, de aparición de episodios cardiovasculares graves o cerebrovasculares, incluyendo apoplejía y trombosis de los accesos vasculares cuando se administraron AEEs con el fin de alcanzar un nivel de hemoglobina superior a 12 g/dl (7.5 mmol/l).

En ensayos clínicos controlados no se han observado beneficios significativos atribuibles a la administración de epoetinas cuando la concentración de hemoglobina se incrementa por encima del nivel necesario para controlar los síntomas de anemia y evitar las transfusiones sanguíneas.



**El tratamiento con suplemento de hierro está recomendado para todos los pacientes cuyos niveles de ferritina séricos sean inferiores a 100 µg/l o cuya saturación de transferrina esté por debajo del 20%.**

**Los niveles séricos de potasio deben vigilarse regularmente durante el tratamiento con Darbepoetina alfa. Se ha reportado elevación de los niveles de potasio en algunos pacientes tratados con Darbepoetina alfa, aunque no se ha establecido una relación de causalidad. Si se observaran niveles de potasio altos o una elevación de los mismos debería considerarse la suspensión del tratamiento con Darbepoetina alfa hasta que dichos niveles sean corregidos.**

**- Pacientes con cáncer:**

**- Efecto sobre el crecimiento del tumor:**

**Las epoetinas son factores de crecimiento que estimulan principalmente la producción de glóbulos rojos. Los receptores de eritropoyetina pueden ser expresados en la superficie de diversos tipos de células tumorales. Como ocurre con todos los factores de crecimiento, existe la preocupación que las epoetinas puedan estimular el crecimiento de tumores. En diversos ensayos clínicos controlados, no se ha observado que las epoetinas mejoren la supervivencia global o reduzcan el riesgo de progresión tumoral en pacientes con anemia asociada a cáncer.**

**En ensayos clínicos controlados, se ha observado que el uso de Darbepoetina alfa y otros AEEs:**

**- Reducía el tiempo hasta la progresión del tumor en pacientes con cáncer de cabeza y cuello avanzado que recibían radioterapia cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina por encima de 14 g/dl (8.7 mmol/l). El uso de AEEs no está indicado en esta población de pacientes.**

**- Reducía la supervivencia global y aumentaba el número de muertes atribuidas a la progresión de la enfermedad a los cuatro meses, en pacientes con cáncer de mama metastásico que recibían quimioterapia cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina entre 12 y 14 g/dl (entre 7.5 y 8.7 mmol/l).**

**- Aumentaba el riesgo de muerte cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina de 12 g/dl (7.5 mmol/l) en pacientes con neoplasia maligna activa que no recibían ni quimioterapia ni radioterapia. El uso de AEEs no está indicado en esta población de pacientes.**

**En vista de lo anterior, en algunas situaciones clínicas la transfusión sanguínea debe ser el tratamiento de elección para la anemia en pacientes**

con cáncer. La decisión de administrar eritropoyetinas recombinantes se tomará en base a la evaluación de la relación beneficio/riesgo junto con la aceptación individual del paciente y teniendo en cuenta el contexto clínico específico. Los factores que deben considerarse en esta evaluación son el tipo de tumor y su estadio, el grado de anemia, la esperanza de vida, el entorno en el que el paciente está siendo tratado y la preferencia del paciente.

En pacientes con tumores sólidos o malignidades linfoproliferativas, si los valores de hemoglobina superan los 12 g/dl (7.5 mmol/l), se seguirá el ajuste de dosis descrito en la posología con objeto de minimizar el riesgo potencial de accidentes tromboembólicos. El recuento de plaquetas y los niveles de hemoglobina también deberán monitorizarse periódicamente.

#### **-Fertilidad, embarazo y lactancia Embarazo:**

No hay estudios adecuados y bien controlados con Darbepoetina alfa en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posparto. No se detectó alteración en la fertilidad. Debe tenerse precaución a la hora de recetarlos a mujeres embarazadas.

#### **-Lactancia:**

Se desconoce si Darbepoetina alfa se excreta en la leche materna humana. No puede descartarse un riesgo para el lactante. Se debe tomar una decisión respecto de discontinuar la lactancia o discontinuar/abstenerse de la terapia de Darbepoetina alfa teniendo en cuenta el beneficio de amamantar al niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

**-Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: Darbepoetina alfa no tiene influencia significativa sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria**

#### **Reacciones adversas:**

Las siguientes reacciones adversas graves se reportaron con el uso de Darbepoetina alfa:

- Incremento de la mortalidad, infarto del miocardio, accidente cerebrovascular y tromboembolismo.
- Incremento de la mortalidad y/o incremento del riesgo de la progresión tumoral o recurrencia en pacientes con cáncer.
- Reacciones cutáneas severas: Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidermal tóxica
- Hipertensión
- Epilepsias

- PRCA
- Reacciones alérgicas graves

#### Inmunogenicidad

Existe un potencial para la inmunogenicidad con Darbepoetina alfa como todas las proteínas terapéuticas. Los anticuerpos neutralizantes de Darbepoetina alfa que reaccionan de forma cruzada con eritropoyetina endógena y otros ESA pueden producir PRCA o anemia grave (con o sin otra citopenia).

#### Pacientes con insuficiencia renal crónica

##### Pacientes adultos

Las reacciones adversas que ocurren en los pacientes tratados con Darbepoetina alfa son: hipertensión, disnea, edema periférico, tos, hipotensión durante el procedimiento, angina de pecho, complicaciones del acceso vascular, sobrecarga de líquidos, erupción/eritema y trombosis del injerto arteriovenoso.

##### Pacientes pediátricos

Las reacciones adversas graves reportadas con más frecuencia con Darbepoetina alfa en los ensayos clínicos fueron hipertensión y convulsiones. Las reacciones adversas reportadas más comunes fueron hipotensión, dolor en el lugar de la inyección, erupción y convulsiones. Los estudios no han evaluado los efectos de Darbepoetina alfa cuando se administró a los pacientes pediátricos como tratamiento inicial para la anemia asociada a la CKD.

#### Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia

Las reacciones adversas de los estudios clínicos controlados y la experiencia después de la comercialización son hipersensibilidad, convulsiones, hipertensión, eventos tromboembólicos, que incluyen embolia pulmonar, erupción/eritema, edema y dolor en el lugar de la inyección

#### Interacciones:

No se han realizado estudios formales sobre interacciones farmacológicas de Darbepoetina alfa.

Los resultados clínicos obtenidos hasta ahora no indican ninguna interacción de Darbepoetina alfa con otras sustancias. Sin embargo, existe un potencial para una interacción con sustancias que están sumamente unidas a los glóbulos rojos, por ejemplo, Ciclosporina, Tacrolimus. Si Darbepoetina alfa se administra de forma concomitante con cualquiera de estos tratamientos, los niveles sanguíneos de estas sustancias se deben monitorear y se debe ajustar la dosis a medida que suba la hemoglobina.



comience a disminuir, punto en el cual la terapia se debe reiniciar en una dosis de aproximadamente 25% por debajo de la dosis anterior. Si la hemoglobina aumenta por más de 1 g/dL en un periodo de 2 semanas, la dosis se debe disminuir aproximadamente a un 25%.

Si el incremento de la hemoglobina es menos de 1 g/dL durante 4 semanas y los depósitos de hierro son los adecuados, la dosis de Darbepoetina alfa se puede incrementar aproximadamente a un 25% de la dosis previa. Los incrementos posteriores se pueden realizar en intervalos de 4 semanas hasta que la hemoglobina específica se haya obtenido.

Para los pacientes cuya hemoglobina no alcanza un nivel dentro del rango de 10 a 12 g/dL con el uso de valoraciones adecuadas de dosis de Darbepoetina alfa durante un periodo de 12 semanas:

No administrar dosis más altas de Darbepoetina alfa y usar la dosis más baja que mantendrá un nivel suficiente de hemoglobina para evitar la necesidad de transfusiones recurrentes de células rojas (RBC),

Evaluar y tratar para determinar otras causa de anemia y

A partir de entonces, la hemoglobina debe continuar siendo monitoreada y si la receptividad mejora, los ajustes de la dosis de Darbepoetina alfa se deben realizar según la descrito anteriormente; discontinuar el uso de Darbepoetina alfa si la receptividad no mejora y el paciente necesita transfusiones recurrentes de RBC.

#### Conversión de Epoetina alfa a Darbepoetina alfa:

La dosis inicial semanal de Darbepoetina alfa para pacientes adultos y pediátricos se calcula en base a la dosis semanal de Epoetina alfa al momento de la sustitución. Debido a la variabilidad, las dosis se deben valorar para lograr y mantener los niveles de hemoglobina dentro del rango de 10 a 12 g/dL. Debido a la mayor vida media sérica, Darbepoetina alfa se debe administrar con menos frecuencia que la Epoetina alfa. Darbepoetina alfa se debe administrar una vez a la semana si el paciente recibe Epoetina alfa 2 a 3 veces a la semana. Darbepoetina alfa se debe administrar una vez cada 2 semanas si el paciente recibe Epoetina alfa una vez por semana. La vía de administración subcutánea se debe mantener.

Dosis previa semanal de Epoetina alfa (unidades/semana)	Dosis semanal de Darbepoetina (mcg/semana)	
	Pacientes adultos	Pacientes pediátricos
< 1,500	6.25	Ver texto*
1,500 a 2,499	6.25	6.25
2,500 a 4,999	12.5	10

5,000 a 10,999	25	20
11,000 a 17,999	40	40
18,000 a 33,999	60	60
34,000 a 89,999	100	100
≥ 90,000	200	200
* Para pacientes pediátricos que reciben una dosis semanal de Epoetina alfa <1,500 unidades/semana, los datos disponibles no son suficientes para determinar la conversión de dosis de Darbepoetina alfa.		

### Pacientes en quimioterapia por cáncer

Iniciar Darbepoetina alfa en pacientes con quimioterapia contra el cáncer solo si la hemoglobina es menos de 10 g/dL, y si hay un mínimo de dos meses adicionales de la quimioterapia planificada.

Usar la dosis más baja de Darbepoetina alfa necesaria para evitar las transfusiones de RBC.

### Dosis inicial recomendada:

La dosis inicial recomendada y programas son:

- 2,25 mcg/kg cada semana por vía subcutánea hasta el término del ciclo de la quimioterapia.
- 500 mcg cada 3 semanas por vía subcutánea hasta el término del ciclo de la quimioterapia.

### Ajuste de dosis

Ajuste de dosis	Programa semanal	Programa cada 2 semanas
Si la hemoglobina aumenta más de 1 g/dL en cualquier periodo de 2 semanas o, Si la hemoglobina alcanza un nivel necesario para evitar la transfusión de RBC.	Reducir la dosis a un 40%	Reducir la dosis a un 40%
Si la hemoglobina excede un nivel necesario para evitar la transfusión de RBC.	Suspender la dosis hasta que la hemoglobina alcance un nivel en el que las transfusiones de RBC se puedan requerir. Reiniciar a una dosis de 40% por debajo de la dosis previa.	Suspender la dosis hasta que la hemoglobina alcance un nivel en el que las transfusiones de RBC se puedan requerir. Reiniciar a una dosis de 40% por debajo de la dosis previa.

Si la hemoglobina aumenta por menos de 1 g/dL y permanece por debajo de 10 g/dL después de 6 semanas de terapia.	Aumentar la dosis a 4.5 mcg/kg/semana	Sin ajuste de dosis
Si no hay respuesta medida por los niveles de hemoglobina o si aún se requieren transfusiones de RBC después de 8 semanas de terapia. Luego del término de un ciclo de quimioterapia.	Descontinuar el uso de Darbepoetina alfa.	Descontinuar el uso de Darbepoetina alfa.

### Uso en pacientes con insuficiencia hepática

No se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A según Child-Pugh), moderada (clase B según Child-Pugh) o grave (clase C según Child-Pugh).

### Uso en pacientes de edad avanzada

No se recomienda el ajuste de dosis.

### Preparación y administración de Darbepoetina alfa inyección

No agitar la inyección de Darbepoetina alfa que contiene la jeringa precargada. Luego de retirar la jeringa precargada del refrigerador, protegerla de la luz hasta la administración. La agitación vigorosa o exposición a la luz puede dañar la Darbepoetina alfa ocasionando que se vuelva biológicamente inactiva. Siempre se debe almacenar la inyección de Darbepoetina alfa en su caja hasta su use.

Darbepoetina alfa inyección se debe inspeccionar visualmente para determinar partículas extrañas y descoloración antes de la administración. No usar ninguna jeringa precargada que presente partículas extrañas o descoloración.

No diluir la inyección de Darbepoetina alfa.

Darbepoetina alfa no contiene conservantes. Descartar cualquier parte no usada de la inyección de inmediato. No usar si Darbepoetina alfa inyección ha expirado

Condición de venta: **Uso Institucional**

Norma farmacológica: **17.2.0.0.N10**

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 2017071694 para el producto de la referencia.

En cuanto al plan de gestión del riesgo, debe presentarse junto con la solicitud de registro sanitario al grupo de farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos. El plan de gestión de riesgos, debe incluir las actividades de farmacovigilancia activa.

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

**3.2.2.3 BERIPLEX® P/N 250  
BERIPLEX® P/N 500  
BERIPLEX® P/N 1000**

Expediente : 20129884  
 Radicado : 2017094186  
 Fecha : 05/07/2017  
 Interesado : Biotoscana S.A.  
 Fabricante : CSL Behring GmbH

Composición:

- Cada vial de polvo liofilizado contiene:

Sustancia activa	Contenido por vial (UI)
Factor II	200 – 480
Factor VII	100 – 250
Factor IX	200 – 310
Factor X	220 – 600
Protein C	150 – 450
Protein S	120 – 380

- Cada vial de polvo liofilizado contiene:

Sustancia activa	Contenido por vial (UI)
Factor II	400 – 960
Factor VII	200 – 500



Factor IX	400 – 620
Factor X	440 – 1200
Protein C	300 – 900
Protein S	240 –760

- Cada vial de polvo liofilizado contiene:

Sustancia activa	Contenido por vial (UI)
Factor II	800-1920
Factor VII	400-1000
Factor IX	800-1240
Factor X	880-2400
Protein C	600-1800
Protein S	480-1520

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para reconstituir a solución inyectable

#### Indicaciones:

- Tratamiento y profilaxis perioperatoria de sangrados en deficiencia adquirida de los factores de coagulación del complejo de protrombina, como en la deficiencia ocasionada por el tratamiento con antagonistas de la vitamina K, o en caso de sobredosis de antagonistas de la vitamina K, cuando se requiere una rápida corrección de la deficiencia.
- Tratamiento y profilaxis perioperatoria de sangrados en deficiencia congénita de cualquiera de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, cuando no hay disponibles productos purificados de factores específicos de la coagulación.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco o a cualquiera de los excipientes. En caso de coagulación intravascular diseminada, las preparaciones de complejo de protrombina sólo deben administrarse después de terminado el estado de consunción.

Historial conocido de trombocitopenia inducida por heparina

Precauciones y advertencias: Se recomienda consultar a un especialista experimentado en el manejo de los trastornos de la coagulación.

En pacientes con deficiencia adquirida de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K (por ejemplo, inducida por el tratamiento con antagonistas de la vitamina K), Beriplex únicamente debe usarse cuando sea

necesaria una rápida corrección de los niveles del complejo de protrombina, como en sangrados mayores o cirugía de emergencia.

En otros casos, generalmente basta con reducir la dosis del antagonista de la vitamina K y/o la administración de vitamina K.

Los pacientes que reciben un antagonista de la vitamina K podrían tener un estado subyacente de hipercoagulación y la perfusión de complejo de protrombina humana podría exacerbar dicho estado.

En la deficiencia congénita de cualquiera de los factores dependientes de la vitamina K, se deben usar productos de factores de la coagulación específicos cuando los haya disponibles. En caso de ocurrir reacciones de tipo alérgico o anafiláctico, la administración de Beriplex se debe detener de inmediato (es decir, interrupción de la inyección) debiéndose iniciar el tratamiento adecuado. Las medidas terapéuticas dependen del tipo y la severidad del efecto adverso.

Se deben aplicar las medidas clínicas actuales estándar para tratar el shock. Existe el riesgo de trombosis o coagulación intravascular diseminada cuando los pacientes con deficiencia congénita o adquirida son tratados con complejo de protrombina humana, particularmente con dosis repetidas.

El riesgo puede ser mayor en el tratamiento de la deficiencia aislada del factor VII, debido a que los otros factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, con vidas medias más prolongadas, se pueden acumular hasta niveles considerablemente más altos a los normales.

Los pacientes que reciban complejo de protrombina humana deben monitorearse estrechamente en busca de signos o síntomas de coagulación intravascular diseminada o trombosis.

Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, se debe monitorear estrechamente a los pacientes que reciben Beriplex y que tengan historial de enfermedad cardíaca coronaria o infarto de miocardio, a pacientes con enfermedad hepática, a pacientes en el pre- o postoperatorio, a neonatos o a pacientes con riesgo de fenómenos tromboembólicos o de coagulación intravascular diseminada o deficiencia simultánea de inhibidor.

En cada una de estas situaciones, el beneficio potencial del tratamiento con Beriplex se debe sopesar contra el riesgo potencial de tales complicaciones.

En pacientes con coagulación intravascular diseminada, podría ser necesario, bajo ciertas circunstancias, sustituir los factores de la coagulación del complejo de protrombina. Sin embargo, esta sustitución sólo podría realizarse después de

finalizado el estado de consunción (por ejemplo, por tratamiento de la causa subyacente con normalización persistente del nivel de antitrombina III).

Al revertir los antagonistas de la vitamina K, los pacientes se exponen al riesgo tromboembólico de la enfermedad subyacente.

El reinicio de la anticoagulación debe considerarse cuidadosamente tan pronto como sea posible.

Las reacciones adversas pueden incluir el desarrollo de trombocitopenia inducida por heparina, tipo II (TIH, tipo II). Los signos característicos de la TIH son un descenso del conteo de plaquetas > 50 por ciento y/o la ocurrencia de complicaciones tromboembólicas nuevas o inexplicables durante la terapia con heparina.

El inicio generalmente ocurre de 4 a 14 días después de iniciada la terapia con heparina, pero podría ocurrir en el transcurso de 10 horas en pacientes expuestos recientemente a heparina (en los 100 días previos).

Se ha reportado síndrome nefrótico en casos individuales después de intento de inducción de tolerancia inmunológica en pacientes hemofílicos B con inhibidores al factor IX y antecedentes de reacción alérgica.

No se cuenta con datos sobre el uso de Beriplex en caso de sangrado perinatal debido a deficiencia de vitamina K en neonatos.

Beriplex contiene hasta 343 mg de sodio (aproximadamente 15 mmol) por 100 ml. Esto debe tomarse en cuenta en pacientes bajo una dieta controlada en sodio.

### Seguridad viral

Las medidas estándares para evitar infecciones resultado del uso de productos medicinales preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de donadores, el análisis de donaciones individuales y pools de plasma con marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación/remoción de virus. A pesar de esto, cuando se administran productos medicinales preparados a partir de sangre o plasma humanos no puede excluirse por completo la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos.

Esto también es válido para virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. Las medidas adoptadas se consideran efectivas para los virus encapsulados, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la Hepatitis C (VHC) y los virus no encapsulados de la hepatitis

A y el parvovirus B19. Deberá considerarse la vacunación adecuada (hepatitis A y B) en pacientes que reciban de manera frecuente/repetida productos de complejo de protrombina derivados de plasma humano.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Beriplex a un paciente, se registre el nombre y número de lote del producto, a fin de establecer un vínculo entre el paciente y el lote de producto.

**Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los productos de complejo de protrombina humana neutralizan el efecto del tratamiento con antagonistas de la vitamina K, pero se desconocen las interacciones con otros productos medicinales.

Al realizar pruebas de coagulación que sean sensibles a la heparina en pacientes que reciban dosis altas de complejo de protrombina humana, se debe considerar la heparina contenida en el producto administrado.

**Embarazo y lactancia**

La seguridad del complejo de protrombina humana para uso durante el embarazo humano y la lactancia no ha sido establecida. Los estudios en animales no son suficientes para evaluar la seguridad con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el curso de la gestación o el desarrollo postnatal.

Por tal motivo, el complejo de protrombina humana debe usarse durante el embarazo y la lactancia únicamente si está claramente indicado.

**Fertilidad**

No existen datos disponibles sobre fertilidad.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

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

Muy raramente se han observado reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico, mismas que incluyen reacciones anafilácticas severas (véase la sección "Advertencias y precauciones especiales de uso").

La terapia de remplazo puede conducir a la formación de anticuerpos en la circulación que inhiban a uno o más factores del complejo de protrombina humana. Si dichos inhibidores estuvieran presentes, la condición se manifestará como una respuesta clínica escasa. En tales casos, se recomienda contactar a un

centro especializado en hemofilia para buscar asesoría. Se han observado reacciones anafilácticas en pacientes con anticuerpos a los factores contenidos en Beriplex.

Comúnmente se ha observado un incremento en la temperatura corporal.

Existe el riesgo de episodios tromboembólicos después de la administración de complejo de protrombina humano

Lista tabulada de reacciones adversas a Beriplex

Las siguientes reacciones adversas se basan en datos de estudios clínicos, la experiencia post comercialización, así como en la literatura científica.

La tabla presentada a continuación se basa en la clasificación MedDRA por órganos y sistemas (SOC y Nivel de Término Preferido). Las frecuencias se basan en datos de estudios clínicos, de acuerdo con 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 ( $< 1/10,000$ ) o desconocidas (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

<u>Clase MedDRA Estándar por órgano y sistema</u>	<u>Reacción adversa por término preferido</u>	<u>Frecuencia</u>
Trastornos vasculares y otras clases de órganos y sistemas	Eventos tromboembólicos*	frecuentes
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Coagulación intravascular diseminada	se desconoce
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad o reacciones alérgicas	poco frecuentes
	Reacciones anafilácticas, incluyendo shock anafiláctico	se desconoce
	Desarrollo de anticuerpos	se desconoce
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	frecuentes
Trastornos generales y condiciones del sitio de	Elevación de la temperatura corporal	frecuentes

administración		
----------------	--	--

\*incluyendo casos con resultado fatal

Sobre la seguridad en cuanto a agentes transmisibles.

Población pediátrica

No existen datos disponibles sobre el uso de Beriplex en la población pediátrica.

Reporte de efectos secundarios

Si usted experimenta efectos secundarios, hable con su médico, enfermera o farmacéutico. Esto incluye cualquier efecto secundario no listado en este instructivo.

Interacciones: Los productos de complejo de protrombina humano neutralizan el efecto del tratamiento con antagonistas de la vitamina K, pero se desconocen las interacciones con otros productos medicinales.

Al realizar pruebas de coagulación que sean sensibles a la heparina en pacientes que reciban dosis altas de complejo de protrombina humano, se debe considerar la heparina contenida en el producto administrado.

Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros productos medicinales.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario: Posología

A continuación se proporcionan únicamente lineamientos generales para establecer la dosis. El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de los trastornos de la coagulación. La dosis y duración de la terapia de sustitución dependen de la indicación para el tratamiento, la severidad del trastorno, de la ubicación y del grado del sangrado y de la condición clínica del paciente.

La cantidad y la frecuencia de la administración se deben calcular de manera individual para cada paciente. Los intervalos de dosis se deben adaptar a las distintas vidas medias circulantes de los factores de coagulación respectivos en el complejo de protrombina. Los requerimientos de dosis individuales sólo pueden identificarse con base en determinaciones periódicas de los niveles plasmáticos individuales de los factores de la coagulación de interés, o con base en pruebas globales de los niveles de complejo de protrombina (INR, prueba de Quick) y con monitoreo continuo de la condición clínica del paciente.

En caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es esencial un monitoreo preciso de la terapia de sustitución por medio de ensayos de la coagulación (ensayos específicos de los factores de la coagulación y/o pruebas globales para determinar los niveles del complejo de protrombina).

- Sangrado y profilaxis perioperatoria de sangrados durante el tratamiento con medicamentos antagonistas de la vitamina K.

La dosis dependerá del INR antes del tratamiento y del INR que se desea alcanzar. El INR pre-tratamiento se debe medir lo más cercanamente posible al momento de administrar la dosis, a fin de calcular la dosis adecuada de Beriplex. En la siguiente tabla se proporcionan dosis aproximadas (ml/kg de peso corporal del producto reconstituido y UI de Factor IX/kg peso corporal) requeridas para la normalización del INR (por ejemplo,  $\leq 1.3$ ) a diferentes niveles iniciales de INR.

INR pre-tratamiento	2.0 – 3.9	4.0 – 6.0	> 6.0
Dosis aproximada ml/kg peso corporal	1	1.4	2
Dosis aproximada UI (Factor IX)/kg peso corporal	25	35	50

La dosis se basa en un peso corporal no mayor a 100 kg. En consecuencia, en el caso de pacientes que pesen más de 100 kg, la dosis única máxima (UI de Factor IX) no debe ser mayor a 2500 UI para un INR de 2.0 - 3.9, 3500 UI para un INR de 4.0 - 6.0 y 5000 UI para un INR de > 6.0.

La corrección del deterioro de la hemostasia inducido por los antagonistas de la vitamina K se alcanza por lo común aproximadamente a los 30 minutos después de la inyección. La administración simultánea de vitamina K debe considerarse en los pacientes que reciban Beriplex para revertir con urgencia los antagonistas de la vitamina K, ya que la vitamina K por lo general surte efecto en el transcurso de 4 - 6 horas. El tratamiento repetido con Beriplex en pacientes que requieren que se revierta de forma urgente el tratamiento con antagonistas de la vitamina K no es respaldado por datos clínicos y, en consecuencia, no se recomienda.

Estas recomendaciones se basan en datos de estudios clínicos con un número limitado de sujetos. La recuperación y duración del efecto pueden variar, siendo obligatorio monitorear el nivel de INR durante el tratamiento.

- Sangrados y profilaxis perioperatoria en deficiencia congénita de alguno de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K cuando no haya disponibles productos de factores específicos de la coagulación.

El cálculo de la dosis requerida de concentrado de complejo de protrombina se basa en datos de estudios clínicos:

- 1 UI de factor IX por kg de peso corporal puede incrementar la actividad plasmática del factor IX en 1.3% (0.013 UI/ml) respecto de la actividad normal.
- 1 UI de factor VII por kg de peso corporal incrementa la actividad plasmática del factor VII en 1.7% (0.017 UI/ml) respecto de la actividad normal.
- 1 UI de factor II por kg de peso corporal incrementa la actividad plasmática del factor II en 1.9% (0.019 UI/ml) respecto de la actividad normal.
- 1 UI de factor X por kg de peso corporal incrementa la actividad plasmática del factor X en 1.9% (0.019 UI/ml) respecto de la actividad normal.

La dosis de un factor específico administrado se expresa en Unidades Internacionales (UI), las cuales se relacionan con el estándar en vigor de la OMS para cada factor. La actividad plasmática de un factor de la coagulación en específico se expresa ya sea como porcentaje (respecto del plasma normal) o en Unidades Internacionales (respecto del estándar internacional para el factor de la coagulación en específico).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de un factor de la coagulación equivale a la cantidad contenida en un ml de plasma humano normal.

Por ejemplo, el cálculo de la dosis requerida de factor X se basa en el hallazgo de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor X por kg de peso corporal eleva la actividad plasmática del factor X en 0.019 UI/ml.

La dosis requerida se determina usando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal [kg] x incremento deseado de factor X [UI/ml] x 53

donde 53 (ml/kg) es el valor recíproco de la recuperación estimada.

Observar que el cálculo se basa en datos de pacientes que reciben antagonistas de la vitamina K. El cálculo basado en datos de sujetos sanos generaría un estimado menor de la dosis requerida.

Si se conoce la recuperación individual, dicho valor debe usarse en el cálculo.

Existe disponible información específica del producto, proveniente de estudios clínicos en voluntarios sanos (N = 15), sobre el revertimiento del tratamiento con antagonista de la vitamina K para sangrado agudo mayor o profilaxis perioperatoria de sangrado (N = 98, N = 43).

Población pediátrica



La seguridad y eficacia de Beriplex en niños y adolescentes no ha sido establecida en estudios clínicos controlados

Población de edad avanzada

La posología y método de administración en personas de edad avanzada (> 65 años) son similares a las descritas en las recomendaciones generales.

Sobredosis

Para evitar la sobredosis, está indicado el monitoreo frecuente del estado de la coagulación durante el tratamiento, ya que el uso de dosis altas de concentrado de complejo de protrombina (sobredosis) se ha asociado con episodios de infarto de miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa y embolismo pulmonar. En caso de sobredosis, el riesgo de complicaciones tromboembólicas o coagulación intravascular diseminada aumenta en pacientes con riesgo de padecer estas complicaciones.

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. 2017013404 emitido mediante Acta No. 02 de 2017, numeral 3.2.2.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión Abril 2014

Solicitan una nueva indicación a las aprobadas por la Sala en el Acta No. 02 de 2017, numeral 3.2.2.2.:

– Tratamiento y profilaxis perioperatoria de sangrados en deficiencia congénita de cualquiera de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, cuando no hay disponibles productos purificados de factores específicos de la coagulación.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta argumentos frente al requerimiento emitido en el Acta No. 02 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información y no como aparece en el acta mencionada:

## Composición:

- Cada vial de polvo liofilizado contiene:

Sustancia activa	Contenido por vial (UI)
Factor II	200 – 480
Factor VII	100 – 250
Factor IX	200 – 310
Factor X	220 – 600
Protein C	150 – 450
Protein S	120 – 380

- Cada vial de polvo liofilizado contiene:

Sustancia activa	Contenido por vial (UI)
Factor II	400 – 960
Factor VII	200 – 500
Factor IX	400 – 620
Factor X	440 – 1200
Protein C	300 – 900
Protein S	240 –760

- Cada vial de polvo liofilizado contiene:

Sustancia activa	Contenido por vial (UI)
Factor II	800-1920
Factor VII	400-1000
Factor IX	800-1240
Factor X	880-2400
Protein C	600-1800
Protein S	480-1520

**Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para reconstituir a solución inyectable**

## Indicaciones:

- Tratamiento y profilaxis perioperatoria de sangrados en deficiencia adquirida de los factores de coagulación del complejo de protrombina, como en la deficiencia ocasionada por el tratamiento con antagonistas de la vitamina K, o en caso de sobredosis de antagonistas de la vitamina K, cuando se requiere una rápida corrección de la deficiencia.
- Tratamiento y profilaxis perioperatoria de sangrados en deficiencia congénita de cualquiera de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, cuando no hay disponibles productos purificados de factores específicos de la coagulación.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al fármaco o a cualquiera de los excipientes. En caso de coagulación intravascular diseminada, las preparaciones de complejo de protrombina sólo deben administrarse después de terminado el estado de consunción.

**Historial conocido de trombocitopenia inducida por heparina**

**Precauciones y advertencias:** Se recomienda consultar a un especialista experimentado en el manejo de los trastornos de la coagulación.

En pacientes con deficiencia adquirida de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K (por ejemplo, inducida por el tratamiento con antagonistas de la vitamina K), Beriplex únicamente debe usarse cuando sea necesaria una rápida corrección de los niveles del complejo de protrombina, como en sangrados mayores o cirugía de emergencia.

En otros casos, generalmente basta con reducir la dosis del antagonista de la vitamina K y/o la administración de vitamina K.

Los pacientes que reciben un antagonista de la vitamina K podrían tener un estado subyacente de hipercoagulación y la perfusión de complejo de protrombina humana podría exacerbar dicho estado.

En la deficiencia congénita de cualquiera de los factores dependientes de la vitamina K, se deben usar productos de factores de la coagulación específicos cuando los haya disponibles. En caso de ocurrir reacciones de tipo alérgico o anafiláctico, la administración de Beriplex se debe detener de inmediato (es decir, interrupción de la inyección) debiéndose iniciar el tratamiento adecuado. Las medidas terapéuticas dependen del tipo y la severidad del efecto adverso.

Se deben aplicar las medidas clínicas actuales estándar para tratar el shock. Existe el riesgo de trombosis o coagulación intravascular diseminada cuando los pacientes con deficiencia congénita o adquirida son tratados con complejo de protrombina humana, particularmente con dosis repetidas.

El riesgo puede ser mayor en el tratamiento de la deficiencia aislada del factor VII, debido a que los otros factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, con vidas medias más prolongadas, se pueden acumular hasta niveles considerablemente más altos a los normales.

Los pacientes que reciban complejo de protrombina humana deben monitorearse estrechamente en busca de signos o síntomas de coagulación intravascular diseminada o trombosis.

Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, se debe monitorear estrechamente a los pacientes que reciben Beriplex y que tengan historial de enfermedad cardíaca coronaria o infarto de miocardio, a pacientes con enfermedad hepática, a pacientes en el per- o postoperatorio, a neonatos o a pacientes con riesgo de fenómenos tromboembólicos o de coagulación intravascular diseminada o deficiencia simultánea de inhibidor.

En cada una de estas situaciones, el beneficio potencial del tratamiento con Beriplex se debe sopesar contra el riesgo potencial de tales complicaciones.

En pacientes con coagulación intravascular diseminada, podría ser necesario, bajo ciertas circunstancias, sustituir los factores de la coagulación del complejo de protrombina. Sin embargo, esta sustitución sólo podría realizarse después de finalizado el estado de consunción (por ejemplo, por tratamiento de la causa subyacente con normalización persistente del nivel de antitrombina III).

Al revertir los antagonistas de la vitamina K, los pacientes se exponen al riesgo tromboembólico de la enfermedad subyacente.

El reinicio de la anticoagulación debe considerarse cuidadosamente tan pronto como sea posible.

Las reacciones adversas pueden incluir el desarrollo de trombocitopenia inducida por heparina, tipo II (TIH, tipo II). Los signos característicos de la TIH son un descenso del conteo de plaquetas > 50 por ciento y/o la ocurrencia de complicaciones tromboembólicas nuevas o inexplicables durante la terapia con heparina.

El inicio generalmente ocurre de 4 a 14 días después de iniciada la terapia con heparina, pero podría ocurrir en el transcurso de 10 horas en pacientes expuestos recientemente a heparina (en los 100 días previos).

Se ha reportado síndrome nefrótico en casos individuales después de intento de inducción de tolerancia inmunológica en pacientes hemofílicos B con inhibidores al factor IX y antecedentes de reacción alérgica.

No se cuenta con datos sobre el uso de Beriplex en caso de sangrado perinatal debido a deficiencia de vitamina K en neonatos.

Beriplex contiene hasta 343 mg de sodio (aproximadamente 15 mmol) por 100 ml. Esto debe tomarse en cuenta en pacientes bajo una dieta controlada en sodio.

### Seguridad viral

Las medidas estándares para evitar infecciones resultado del uso de productos medicinales preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de donadores, el análisis de donaciones individuales y pools de plasma con marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación/remoción de virus. A pesar de esto, cuando se administran productos medicinales preparados a partir de sangre o plasma humanos no puede excluirse por completo la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos.

Esto también es válido para virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. Las medidas adoptadas se consideran efectivas para los virus encapsulados, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la Hepatitis C (VHC) y los virus no encapsulados de la hepatitis A y el parvovirus B19. Deberá considerarse la vacunación adecuada (hepatitis A y B) en pacientes que reciban de manera frecuente/repetida productos de complejo de protrombina derivados de plasma humano.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Beriplex a un paciente, se registre el nombre y número de lote del producto, a fin de establecer un vínculo entre el paciente y el lote de producto.

### Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los productos de complejo de protrombina humana neutralizan el efecto del tratamiento con antagonistas de la vitamina K, pero se desconocen las interacciones con otros productos medicinales.

Al realizar pruebas de coagulación que sean sensibles a la heparina en pacientes que reciban dosis altas de complejo de protrombina humana, se debe considerar la heparina contenida en el producto administrado.

### Embarazo y lactancia

La seguridad del complejo de protrombina humana para uso durante el embarazo humano y la lactancia no ha sido establecida. Los estudios en animales no son suficientes para evaluar la seguridad con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el curso de la gestación o el desarrollo postnatal.

Por tal motivo, el complejo de protrombina humana debe usarse durante el embarazo y la lactancia únicamente si está claramente indicado.

#### Fertilidad

No existen datos disponibles sobre fertilidad.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

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

Muy raramente se han observado reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico, mismas que incluyen reacciones anafilácticas severas.

La terapia de remplazo puede conducir a la formación de anticuerpos en la circulación que inhiban a uno o más factores del complejo de protrombina humano. Si dichos inhibidores estuvieran presentes, la condición se manifestará como una respuesta clínica escasa. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia para buscar asesoría. Se han observado reacciones anafilácticas en pacientes con anticuerpos a los factores contenidos en Beriplex.

Comúnmente se ha observado un incremento en la temperatura corporal.

Existe el riesgo de episodios tromboembólicos después de la administración de complejo de protrombina humano

#### Lista tabulada de reacciones adversas a Beriplex

Las siguientes reacciones adversas se basan en datos de estudios clínicos, la experiencia post comercialización, así como en la literatura científica.

La tabla presentada a continuación se basa en la clasificación MedDRA por órganos y sistemas (SOC y Nivel de Término Preferido). Las frecuencias se basan en datos de estudios clínicos, de acuerdo con 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 ( $< 1/10,000$ ) o desconocidas (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

<u>Clase MedDRA Estándar por órgano y sistema</u>	<u>Reacción adversa por término preferido</u>	<u>Frecuencia</u>
---	---	-------------------

Trastornos vasculares y otras clases de órganos y sistemas	Eventos tromboembólicos*	frecuentes
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Coagulación intravascular diseminada	se desconoce
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad o reacciones alérgicas	poco frecuentes
	Reacciones anafilácticas, incluyendo shock anafiláctico	se desconoce
	Desarrollo de anticuerpos	se desconoce
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	frecuentes
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Elevación de la temperatura corporal	frecuentes

\*incluyendo casos con resultado fatal

**Sobre la seguridad en cuanto a agentes transmisibles.**

**Población pediátrica**

No existen datos disponibles sobre el uso de Beriplex en la población pediátrica.

**Reporte de efectos secundarios**

Si usted experimenta efectos secundarios, hable con su médico, enfermera o farmacéutico. Esto incluye cualquier efecto secundario no listado en este instructivo.

**Interacciones:** Los productos de complejo de protrombina humano neutralizan el efecto del tratamiento con antagonistas de la vitamina K, pero se desconocen las interacciones con otros productos medicinales.

Al realizar pruebas de coagulación que sean sensibles a la heparina en pacientes que reciban dosis altas de complejo de protrombina humano, se debe considerar la heparina contenida en el producto administrado.

#### Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros productos medicinales.

Vía de administración: Intravenosa

#### Dosificación y Grupo etario: Posología

A continuación se proporcionan únicamente lineamientos generales para establecer la dosis. El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de los trastornos de la coagulación. La dosis y duración de la terapia de sustitución dependen de la indicación para el tratamiento, la severidad del trastorno, de la ubicación y del grado del sangrado y de la condición clínica del paciente.

La cantidad y la frecuencia de la administración se deben calcular de manera individual para cada paciente. Los intervalos de dosis se deben adaptar a las distintas vidas medias circulantes de los factores de coagulación respectivos en el complejo de protrombina. Los requerimientos de dosis individuales sólo pueden identificarse con base en determinaciones periódicas de los niveles plasmáticos individuales de los factores de la coagulación de interés, o con base en pruebas globales de los niveles de complejo de protrombina (INR, prueba de Quick) y con monitoreo continuo de la condición clínica del paciente.

En caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es esencial un monitoreo preciso de la terapia de sustitución por medio de ensayos de la coagulación (ensayos específicos de los factores de la coagulación y/o pruebas globales para determinar los niveles del complejo de protrombina).

- Sangrado y profilaxis perioperatoria de sangrados durante el tratamiento con medicamentos antagonistas de la vitamina K.

La dosis dependerá del INR antes del tratamiento y del INR que se desea alcanzar. El INR pre-tratamiento se debe medir lo más cercanamente posible al momento de administrar la dosis, a fin de calcular la dosis adecuada de Beriplex. En la siguiente tabla se proporcionan dosis aproximadas (ml/kg de peso corporal del producto reconstituido y UI de Factor IX/kg peso corporal) requeridas para la normalización del INR (por ejemplo,  $\leq 1.3$ ) a diferentes niveles iniciales de INR.



INR pre-tratamiento	2.0 – 3.9	4.0 – 6.0	> 6.0
Dosis aproximada ml/kg peso corporal	1	1.4	2
Dosis aproximada UI (Factor IX)/kg peso corporal	25	35	50

La dosis se basa en un peso corporal no mayor a 100 kg. En consecuencia, en el caso de pacientes que pesen más de 100 kg, la dosis única máxima (UI de Factor IX) no debe ser mayor a 2500 UI para un INR de 2.0 - 3.9, 3500 UI para un INR de 4.0 - 6.0 y 5000 UI para un INR de > 6.0.

La corrección del deterioro de la hemostasia inducido por los antagonistas de la vitamina K se alcanza por lo común aproximadamente a los 30 minutos después de la inyección. La administración simultánea de vitamina K debe considerarse en los pacientes que reciban Beriplex para revertir con urgencia los antagonistas de la vitamina K, ya que la vitamina K por lo general surte efecto en el transcurso de 4 - 6 horas. El tratamiento repetido con Beriplex en pacientes que requieren que se revierta de forma urgente el tratamiento con antagonistas de la vitamina K no es respaldado por datos clínicos y, en consecuencia, no se recomienda.

Estas recomendaciones se basan en datos de estudios clínicos con un número limitado de sujetos. La recuperación y duración del efecto pueden variar, siendo obligatorio monitorear el nivel de INR durante el tratamiento.

- Sangrados y profilaxis perioperatoria en deficiencia congénita de alguno de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K cuando no haya disponibles productos de factores específicos de la coagulación.

El cálculo de la dosis requerida de concentrado de complejo de protrombina se basa en datos de estudios clínicos:

- 1 UI de factor IX por kg de peso corporal puede incrementar la actividad plasmática del factor IX en 1.3% (0.013 UI/ml) respecto de la actividad normal.
- 1 UI de factor VII por kg de peso corporal incrementa la actividad plasmática del factor VII en 1.7% (0.017 UI/ml) respecto de la actividad normal.
- 1 UI de factor II por kg de peso corporal incrementa la actividad plasmática del factor II en 1.9% (0.019 UI/ml) respecto de la actividad normal.
- 1 UI de factor X por kg de peso corporal incrementa la actividad plasmática del factor X en 1.9% (0.019 UI/ml) respecto de la actividad normal.

La dosis de un factor específico administrado se expresa en Unidades Internacionales (UI), las cuales se relacionan con el estándar en vigor de la OMS para cada factor. La actividad plasmática de un factor de la coagulación en específico se expresa ya sea como porcentaje (respecto del plasma normal) o en Unidades Internacionales (respecto del estándar internacional para el factor de la coagulación en específico).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de un factor de la coagulación equivale a la cantidad contenida en un ml de plasma humano normal.

Por ejemplo, el cálculo de la dosis requerida de factor X se basa en el hallazgo de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor X por kg de peso corporal eleva la actividad plasmática del factor X en 0.019 UI/ml.

La dosis requerida se determina usando la siguiente fórmula:  
Unidades requeridas = peso corporal [kg] x incremento deseado de factor X [UI/ml] x 53 donde 53 (ml/kg) es el valor recíproco de la recuperación estimada.

Observar que el cálculo se basa en datos de pacientes que reciben antagonistas de la vitamina K. El cálculo basado en datos de sujetos sanos generaría un estimado menor de la dosis requerida.

Si se conoce la recuperación individual, dicho valor debe usarse en el cálculo.

Existe disponible información específica del producto, proveniente de estudios clínicos en voluntarios sanos (N = 15), sobre el revertimiento del tratamiento con antagonista de la vitamina K para sangrado agudo mayor o profilaxis perioperatoria de sangrado (N = 98, N = 43).

### Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Beriplex en niños y adolescentes no ha sido establecida en estudios clínicos controlados

### Población de edad avanzada

La posología y método de administración en personas de edad avanzada (> 65 años) son similares a las descritas en las recomendaciones generales.

### Sobredosis

Para evitar la sobredosis, está indicado el monitoreo frecuente del estado de la coagulación durante el tratamiento, ya que el uso de dosis altas de concentrado de complejo de protrombina (sobredosis) se ha asociado con episodios de infarto de miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa y embolismo pulmonar. En caso de sobredosis, el riesgo de complicaciones tromboembólicas o coagulación intravascular diseminada aumenta en pacientes con riesgo de padecer estas complicaciones.

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

**Norma Farmacológica:** 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión Abril 2014 para los producto de la referencia.

En lo relacionado con el plan de gestión de riesgos debe presentarse la versión actualizada al grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para la fecha de trámite del registro sanitario

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

### 3.2.3 RENOVAIONES

#### 3.2.3.1 PROLASTIN®-C

Expediente : 20026600  
Radicado : 2017172792  
Fecha : 28/11/2017  
Interesado : Dentons Cardenas & Cardenas Abogados Propiedad Intelectual Ltda.

Composición: Cada vial contiene 1000mg de Inhibidor de la Alpha1- Proteinasa (Humano)

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para inyección

**Indicaciones:** Prolastin® C es una preparación de inhibidor de la alfa 1- proteinasa que está indicado para el aumento crónico y la terapia de mantenimiento en adultos con enfisema debido a la deficiencia del inhibidor de la alfa 1-proteinasa (Alfa 1-PI, deficiencia de Alfa 1-antitripsina). El efecto de la terapia de reemplazo con cualquier producto de Alpha-1 PI sobre las exacerbaciones pulmonares y en la progresión del enfisema en la deficiencia de alfa 1-antitripsina no se ha demostrado en ensayos clínicos controlados, aleatorizados y adecuadamente ejecutados. Prolastin® C no está indicado como tratamiento para la enfermedad pulmonar en pacientes en los que la deficiencia severa de Alpha-1 PI no se ha establecido.

**Contraindicaciones:** Individuos con deficiencias selectivas de IgA que tienen anticuerpos contra IgA. Hipersensibilidad al producto, embarazo, lactancia y menores de 18 años.

**Precauciones y advertencias:**

**Sensibilidad**

Las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir. En caso de observar pruebas de una reacción de hipersensibilidad aguda, la infusión debe interrumpirse inmediatamente y tomar las contramedidas adecuadas y se debe suministrar terapia de apoyo.

Prolastin® C puede contener trazas de IgA. Los pacientes con anticuerpos conocidos a IgA que pueden estar presentes en pacientes con deficiencia de IgA selectiva o severa, tienen mayor riesgo de desarrollar hipersensibilidad potencialmente severa y reacciones anafilácticas. Prolastin® C está contraindicado en pacientes con anticuerpos contra IgA.

**Depuración viral**

Los productos elaborados a partir de plasma humano pueden llevar a un riesgo de transmisión de agentes infecciosos, por ejemplo, los virus, y teóricamente el agente de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ). En cada uno de los estudios aleatorios doble ciego en el que el producto predecesor Prolastin® (Inhibidor de la Alpha-1 proteinasa (humano)), se comparó con otros productos de Alpha-1 PI, hubo un solo caso de seroconversión parvovirus B19 en los grupos Prolastin® de cada ensayo. En cada caso, no se pudo determinar si el parvovirus B19 se había adquirido de Prolastin® o de la comunidad. Sin embargo, durante los estudios clínicos con Prolastin® C, no hubo ningún caso reportado de tratamiento emergente de infecciones virales de hepatitis B, hepatitis C, VIH o el parvovirus B19. Además, el proceso de Prolastin® C incorpora seguridad de plasma y medidas adicionales de reducción de virus que reduzcan al mínimo el riesgo residual de transmisión de virus.

**Reacciones adversas:** La reacción adversa más grave observada durante los estudios clínicos con Prolastin® C fue erupción cutánea abdominal y en las extremidades en un solo caso. La erupción se resolvió después de un tratamiento ambulatorio con antihistamínicos y esteroides. Dos instancias de una menos grave erupción cutánea abdominal pruriginosa se observó en una re-exposición a pesar del tratamiento continuo con antihistamínicos y esteroides, lo que llevo al retiro del sujeto del ensayo.

**Interacciones:** Prolastin® C debe ser administrado solo, sin mezclar con otros fármacos o soluciones diluyentes

**Vía de administración:** Intravenoso

**Dosificación y Grupo etario:** La dosis recomendada de Prolastin® C es de 60 mg/Kg de peso corporal, administrado una vez por semana. Los estudios de dosis que van utilizando variables de eficacia no se han realizado con cualquier producto inhibidor de la Alpha-1 proteinasa. Cada vial de Prolastin® C contiene la cantidad declarada de Alpha-1 PI funcionalmente activo en miligramos (según lo determinado por la capacidad de neutralizar la elastasa pancreática porcina) como se indica en la etiqueta. Prolastin® C debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad de aproximadamente 0.08 mL/Kg/min según lo determinado por la respuesta y el confort del paciente. La dosis recomendada de 60 mg/Kg dura aproximadamente 15 minutos en infusión.

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

**Historial comercial:** La Fecha de Nacimiento Internacional para la Prolastin®/Prolastin®- C [Inhibidor de la Alpha1- Proteinasa (Humano)] es el 02 de diciembre de 1987 basado en la primera fecha de aprobación en los EE.UU.

El Inhibidor de la Alpha1- Proteinasa (Humano) (Prolastin®) fue originalmente introducido. El proceso modificado fue introducido posteriormente y el producto es denominado como Prolastin®-C. Este proceso de fabricación modificado resulto en las siguientes mejoras para el producto:

- La eliminación viral (inactivación y eliminación) de tanto los virus envueltos y los virus no envueltos se mejora al reemplazar el paso de la pasteurización con el paso de tratamiento de solvente/detergente y también al implementar un paso de nanofiltración.
- La pureza del producto es incrementada por la adición de un paso de pulido por cromatografía al proceso de purificación.
- La pureza del producto es incrementada por la eliminación del paso de pasteurización.

El Inhibidor de la Alpha1- Proteinasa (Humano) (Prolastin® and Prolastin®-C) es preparado a partir de mezclas de plasma humano por modificación y refinamiento del método del etanol frío de Cohn. Con el fin de reducir el riesgo potencial de transmisión de agentes infecciosos, Prolastin® es tratado térmicamente en solución a 60 °C por no menos de 10 horas. El proceso de fabricación de Prolastin®-C utiliza el tratamiento con solvente- detergente y la nanofiltración como pasos para la eliminación viral.

La actividad específica del Inhibidor de la Alpha1- Proteinasa es  $\geq 0.35$  mg de la Alpha1 PI funcional /mg de proteína y  $> 0.70$  mg de la Alpha1 funcional /mg de proteína para la Prolastin® y la Prolastin®-C, respectivamente. Después de la reconstitución con agua para inyección, la formulación de la Prolastin®-C permanece lo mismo como para la Prolastin® (pH 7, 100mM de NaCl y 20mM de fosfato de sodio). Cuando se reconstituye de acuerdo con las indicaciones, la concentración de la Alpha1 PI es  $> 20$  mg/mL para la Prolastin® y de 50mg/mL para la Prolastin®-C según lo determinado por la capacidad del Inhibidor de la Alpha1- Proteinasa para neutralizar la elastasa pancreática porcina. El Inhibidor de la Alpha1- Proteinasa contiene pequeñas cantidades de otras proteínas plasmáticas, incluyendo el inhibidor de la plasmina alpha-2, la alpha1 antitripsina, el inhibidor de la C1 esterasa, la haptoglobina, la antitrombina III, la alpha1 lipoproteína, la albumina, y la IgA.

La Prolastin®/Prolastin®-C es una preparación en polvo liofilizado estéril del Inhibidor de la Alpha1- Proteinasa humano purificado. La sustancia seca debe de ponerse en contacto con el disolvente (agua estéril para inyección) y disolverse. La solución reconstituida parece clara a opalescente, de incolora a color ligeramente verde amarillento y debe administrarse por infusión intravenosa lenta, utilizando un juego de infusión adecuado. La velocidad de infusión no debe exceder los 0.08 ml/kg peso corporal por minuto. A menos de que se prescriba lo contrario, una dosis semanal de 60 mg del ingrediente activo/kg de peso corporal como una infusión a corto plazo es usualmente suficiente para mantener el nivel sérico del inhibidor de la Alpha1- Proteinasa constantemente por encima de 80 mg/dl.

Prolastin®/Prolastin®-C está aprobada para la terapia de aumento crónico y terapia de mantenimiento de individuos que tienen deficiencia congénita del Inhibidor de la Alpha1- Proteinasa (Humano). El Inhibidor de la Alpha1- Proteinasa (Humano) no está indicado para uso en pacientes distintos de aquellos con fenotipos PiZZ, PiZ(nulo) o Pi(nulo).

Prolastin®/Prolastin®-C está aprobada en 23 países alrededor del mundo los cuales son Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Canadá, Chile, Colombia,

Dinamarca, Finlandia, Alemania, Grecia, Irlanda, Italia, Holanda, Noruega, Polonia, Portugal, Puerto Rico (EE.UU.), España, Suecia, Suiza, Turquía y los Estados Unidos

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. 2017172792

**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 los aspectos de calidad, se deben aclarar los aspectos relacionados a continuación los cuales se detallaran en el acto administrativo:

**Especificaciones**

**Estabilidad**

**Seguridad viral**

**Metodologías del producto terminado**

**Estudios de estabilidad del producto terminado**

**Artes**

**Metodología de la prueba de esterilidad**

**Metodología de la prueba de Detección de endotoxinas bacterianas**

**Verificación y/o validación de la prueba de esterilidad con el producto terminado (liofilizado)**

**Verificación y/o validación de la prueba de Pirógenos en producto terminado**

### **3.2.3.2 TWINRIX SUSPENSION INYECTABLE**

Expediente : 216963  
Radicado : 2017170639  
Fecha : 23/11/2017  
Interesado : GlaxoSmithKline S.A.

Composición: Cada dosis de 1 mL contiene 720 ELISA unit de ANTIGENO DEL VIRUS DE LA HEPATITIS A (CEPA HM175) + 20mcg de antígeno superficial del virus hepatitis B (AGHBS) obtenido por tecnología del del ADN

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Twinrix está indicado para su utilización en adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad, no inmunizados, que estén en riesgo de infección tanto de hepatitis A como de hepatitis B.

Contraindicaciones: No debe administrarse Twinrix a personas con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna ni a personas que hayan demostrado previamente señales de hipersensibilidad tras la administración de Twinrix o de las vacunas monovalentes de hepatitis A o hepatitis B.

Precauciones y advertencias: Al igual como ocurre con otras vacunas, debe posponerse la administración de Twinrix en personas que padecen enfermedad febril aguda grave.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Es posible que el sujeto se encuentre en el periodo de incubación de una infección por hepatitis A o hepatitis B en el momento de la vacunación. Se desconoce si Twinrix previene la aparición de hepatitis A y hepatitis B en tales casos.

La vacuna no prevendrá la infección causada por otros agentes tales como el virus de la hepatitis C y la hepatitis E, ni frente a otros agentes patógenos con capacidad de producir infecciones hepáticas.

No se recomienda el uso de Twinrix para profilaxis posterior a una exposición (p. ej. punción accidental).

No se ha estudiado el uso de la vacuna en pacientes con alteraciones inmunológicas. En los pacientes hemodializados y en personas que sufren alteraciones en el sistema inmunológico, es posible que no se obtengan títulos adecuados de anticuerpos anti-VHA y anti-HBs posteriores al ciclo primario de vacunación; por este motivo, es posible que dichos pacientes requieran la administración de dosis adicionales de la vacuna.



Al igual que para cualquier vacuna inyectable, se deberá disponer en todo momento de tratamiento y supervisión médicos apropiados por si ocurriera el caso poco común de una reacción anafiláctica subsiguiente a la administración de la vacuna.

Twinrix no debe administrarse en ningún caso por vía intravascular.

Reacciones adversas:

Los eventos adversos generales y locales reportados luego de la vacunación primaria con Twinrix™, fueron categorizados por frecuencia.

Las reacciones adversas notificadas se enumeran conforme a las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes:	≥ 1/10
Frecuentes:	≥ 1/100 y < 1/10
No frecuentes:	≥ 1/1000 y < 1/100
Raras:	≥ 1/10000 y < 1/1000
Muy raras:	< 1/10000

- Adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad  
 El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en los datos de más de 6,000 sujetos que recibieron ya sea el esquema estándar de 0, 1, 6 meses o el esquema acelerado de 0, 7, 21 días.

<b>Ensayos clínicos</b>		
<b>Tipo de sistema de órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas</b>
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior
Alteraciones en sangre y el sistema linfático	Raras	Linfadenopatía
Alteraciones en el metabolismo y la nutrición	Raras	Disminución del apetito
Alteraciones en el sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Mareos
	Raras	Hipoestesia, parestesia
Alteraciones vasculares	Raras	Hipotensión
Alteraciones gastrointestinales	Frecuentes	Síntomas gastrointestinales (como diarrea, náuseas, vómitos)
Alteraciones en la piel y tejido subcutáneo	Raras	Erupción cutánea, prurito
	Muy raras	Urticaria
Alteraciones musculoesqueléticas y en tejido conectivo	Poco frecuentes	Mialgia

	Raras	Artralgia
Alteraciones generales y en el sitio de administración	Muy frecuentes	Dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección, fatiga
	Frecuentes	Inflamación en el sitio de inyección, reacción en el sitio de inyección, malestar
	Poco frecuentes	Fiebre ( $\geq 37,5$ °C)
	Raras	Síndrome gripal, escalofríos
<b>Datos poscomercialización*</b>		
<b>Tipo de sistema de órganos</b>	<b>Reacciones adversas</b>	
Infecciones e infestaciones	Meningitis	
Alteraciones en sangre y el sistema linfático	Trombocitopenia, púrpura trombocitopénica	
Alteraciones en el sistema inmune	Anafilaxia, reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilactoides y de tipo enfermedad del suero	
Alteraciones en el sistema nervioso	Encefalitis, encefalopatía, neuritis, neuropatía, parálisis, convulsiones	
Alteraciones vasculares	Vasculitis	
Alteraciones en la piel y tejido subcutáneo	Edema angioneurótico, liquen plano, eritema multiforme	
Alteraciones musculoesqueléticas y en tejido conectivo	Artritis, debilidad muscular	
Alteraciones generales y en el sitio de administración	Dolor inmediato en el sitio de inyección, sensación de punzada y ardor	

\* Estas reacciones adversas se reportaron tanto con Twinrix™ (dada con los esquemas 0, 1 y 6 meses o 0, 7 y 21 días) o con las vacunas monovalentes contra la hepatitis A o B de GlaxoSmithKline.

En un estudio comparativo se observó que la frecuencia de reacciones adversas solicitadas que se producen tras la administración de Twinrix™, no es diferente de la frecuencia de reacciones adversas solicitadas que se producen tras la administración de las vacunas monovalentes.

En un estudio clínico donde se administró Twinrix™ a los 0, 7, 21 días, se comunicaron los síntomas generales solicitados con las mismas categorías de frecuencia definidas anteriormente. Tras una cuarta dosis administrada a los 12 meses, la incidencia de reacciones adversas sistémicas fue comparable a la observada tras la vacunación a 0, 7, 21 días.

- Niños a partir de 1 año de edad y hasta los 15 años inclusive  
Estudios clínicos incluyeron la administración de 1537 dosis de Twinrix™ en un esquema de dos dosis a 778 sujetos, desde 1 año hasta e incluyendo 15 años de edad.

### Ensayos clínicos

Tipo de sistema de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Alteraciones en el metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Pérdida de apetito
Alteraciones psiquiátricas	Muy frecuentes	Irritabilidad
Alteraciones en el sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Somnolencia
Alteraciones gastrointestinales	Frecuentes	Síntomas gastrointestinales
Alteraciones generales y en el sitio de administración	Muy frecuentes	Fatiga, dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección
	Frecuentes	Fiebre, inflamación en el sitio de inyección
<b>Datos poscomercialización*</b>		
Tipo de sistema de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmune	Muy raras	Reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas y anafilactoides
Trastornos del sistema nervioso	Muy raras	Síncope o respuestas vasovagales a la inyección, hipoestesia

\* Estas reacciones adversas se reportaron durante la vigilancia post-marketing posterior a la vacunación con Twinrix con el esquema de 2 dosis.

#### Interacciones:

No se han generado datos sobre la administración concomitante de Twinrix con inmunoglobulinas específicas de la hepatitis A o la hepatitis B. No obstante, cuando se administraron las vacunas monovalentes de la hepatitis A y la hepatitis B de manera concomitante con inmunoglobulinas específicas, no se observó ninguna influencia sobre la seroconversión, aunque esto podría dar como resultado una disminución en el título de anticuerpos.

Los estudios clínicos han demostrado que Twinrix puede administrarse de forma concomitante con vacunas de difteria, tétanos, pertussis acelular, poliomielitis inactivada, Haemophilus influenzae tipo b (DTPa-IPV+Hib) o vacunas de Sarampión-Parotiditis-Rubéola en el segundo año de vida. En estos estudios, las vacunas inyectables se administraron en diferentes lugares de inyección.

Aunque no se ha estudiado específicamente la administración concomitante de Twinrix y otras vacunas, se prevé que, si se utilizan jeringas y sitios de inyección diferentes, no se observaría ninguna interacción.

Podría esperarse que en pacientes inmunodeficientes o bajo tratamiento inmunosupresor no se logre una respuesta adecuada.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

## Posología

Se recomienda una dosis de 1,0 ml de Twinrix para adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad.

## Esquema de vacunación primario

- Adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad

El ciclo primario de vacunación habitual con Twinrix consta de tres dosis, la primera de las cuales se administra en la fecha elegida, la segunda un mes después y la tercera seis meses después de la primera dosis.

En circunstancias excepcionales en adultos, cuando se prevé un viaje dentro de un mes o más después de iniciar el ciclo de vacunación, pero se dispone de tiempo insuficiente para permitir que se complete el esquema de vacunación primario de 0, 1 y 6 meses, se puede utilizar un esquema de vacunación de 3 inyecciones intramusculares administradas a los 0, 7 y 21 días. Cuando se administra este esquema, se recomienda una cuarta dosis a los 12 meses de la administración de la primera dosis.

- Niños a partir de 1 año de edad y hasta los 15 años

El ciclo primario estándar de vacunación con Twinrix consta de dos dosis, la primera administrada en la fecha elegida y la segunda dosis de seis a doce meses después de la primera dosis. La protección frente a la infección por el virus de la hepatitis B no se consigue en todos los vacunados hasta después de la segunda dosis, por lo cual es importante la administración de esta segunda dosis para garantizar la protección frente a la infección por hepatitis B.

Deberá respetarse el esquema recomendado. Una vez iniciado, el ciclo primario de vacunación debe completarse con la misma vacuna.

## Dosis de refuerzo

Actualmente se dispone de datos de persistencia de anticuerpos a largo plazo, de hasta 15 años después de la vacunación con Twinrix en los adultos, utilizando un esquema de 0, 1 y 6 meses. Los títulos de anticuerpos anti-HBs y anti-VHA observados después del ciclo de vacunación primaria con la vacuna combinada, están en el rango de los que se observan después de la vacunación con las vacunas monovalentes. Después de la vacunación con Twinrix en adultos, la cinética de disminución de anticuerpos es también similar a la observada después de la vacunación con las vacunas monovalentes. Por tanto, de la experiencia con las vacunas monovalentes, se pueden extraer las directrices generales para la vacunación de refuerzo.

## Hepatitis B

No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo de la vacuna contra la hepatitis B en individuos sanos que han recibido la serie primaria de vacunación completa; sin embargo, actualmente algunos programas oficiales de vacunación recomiendan una dosis de refuerzo que debe ser respetada.

En algunos grupos de sujetos o pacientes con riesgo mayor de exposición al VHB (por ejemplo, pacientes en hemodiálisis o inmunocomprometidos) deben tenerse en cuenta medidas para asegurar un nivel de anticuerpos protectores  $\geq 10$  UI/l.

### Hepatitis A

Todavía no se ha establecido completamente si los individuos inmunocompetentes que han respondido a la vacunación de hepatitis A requerirán dosis de refuerzo, ya que en ausencia de anticuerpos detectables se puede asegurar la protección mediante la memoria inmunológica. Las directrices sobre dosis de refuerzo se basan en asumir que para la protección, se requieren anticuerpos; se ha demostrado que los anticuerpos anti-VHA perduran durante al menos 10 años.

En situaciones en que se requiera una dosis de refuerzo para hepatitis A y hepatitis B se puede administrar Twinrix. Como alternativa, a los sujetos vacunados inicialmente con Twinrix se les puede administrar una dosis de refuerzo de cualquiera de las vacunas monovalentes. No se han evaluado la seguridad e inmunogenicidad de Twinrix, administrado como dosis de refuerzo luego de un esquema de vacunación primario de dos 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 con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión GDS 08/IPI08 (10/Mar/2016)
- Información para prescribir versión GDS 08/IPI08 (10/Mar/2016)

**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 del producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:** Cada dosis de 1 mL contiene 720 ELISA unit de antígeno del virus de la hepatitis A (CEPA HM175) + 20mcg de antígeno superficial del virus hepatitis B (AGHBS) obtenido por tecnología del del ADN

**Forma farmacéutica:** Suspensión inyectable

**Indicaciones:** Twinrix está indicado para su utilización en adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad, no inmunizados, que estén en riesgo de infección tanto de hepatitis A como de hepatitis B.

**Contraindicaciones:** No debe administrarse Twinrix a personas con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna ni a personas que hayan demostrado previamente señales de hipersensibilidad tras la administración de Twinrix o de las vacunas monovalentes de hepatitis A o hepatitis B.

**Precauciones y advertencias:** Al igual como ocurre con otras vacunas, debe posponerse la administración de Twinrix en personas que padecen enfermedad febril aguda grave.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Es posible que el sujeto se encuentre en el periodo de incubación de una infección por hepatitis A o hepatitis B en el momento de la vacunación. Se desconoce si Twinrix previene la aparición de hepatitis A y hepatitis B en tales casos.

La vacuna no prevendrá la infección causada por otros agentes tales como el virus de la hepatitis C y la hepatitis E, ni frente a otros agentes patógenos con capacidad de producir infecciones hepáticas.

No se recomienda el uso de Twinrix para profilaxis posterior a una exposición (p. ej. punción accidental).

No se ha estudiado el uso de la vacuna en pacientes con alteraciones inmunológicas. En los pacientes hemodializados y en personas que sufren alteraciones en el sistema inmunológico, es posible que no se obtengan

títulos adecuados de anticuerpos anti-VHA y anti-HBs posteriores al ciclo primario de vacunación; por este motivo, es posible que dichos pacientes requieran la administración de dosis adicionales de la vacuna.

Al igual que para cualquier vacuna inyectable, se deberá disponer en todo momento de tratamiento y supervisión médicos apropiados por si ocurriera el caso poco común de una reacción anafiláctica subsiguiente a la administración de la vacuna.

**Twinrix no debe administrarse en ningún caso por vía intravascular.**

**Reacciones adversas:**

Los eventos adversos generales y locales reportados luego de la vacunación primaria con Twinrix™, fueron categorizados por frecuencia.

Las reacciones adversas notificadas se enumeran conforme a las siguientes frecuencias:

- Muy frecuentes:  $\geq 1/10$
- Frecuentes:  $\geq 1/100$  y  $< 1/10$
- No frecuentes:  $\geq 1/1000$  y  $< 1/100$
- Raras:  $\geq 1/10000$  y  $< 1/1000$
- Muy raras:  $< 1/10000$

- **Adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad**  
 El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en los datos de más de 6,000 sujetos que recibieron ya sea el esquema estándar de 0, 1, 6 meses o el esquema acelerado de 0, 7, 21 días.

Ensayos clínicos		
Tipo de sistema de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior
Alteraciones en sangre y el sistema linfático	Raras	Linfadenopatía
Alteraciones en el metabolismo y la nutrición	Raras	Disminución del apetito
Alteraciones en el sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Mareos
	Raras	Hipoestesia, parestesia
Alteraciones vasculares	Raras	Hipotensión
Alteraciones gastrointestinales	Frecuentes	Síntomas gastrointestinales (como diarrea, náuseas, vómitos)

Alteraciones en la piel y tejido subcutáneo	Raras	Erupción cutánea, prurito
	Muy raras	Urticaria
Alteraciones musculoesqueléticas y en tejido conectivo	Poco frecuentes	Mialgia
	Raras	Artralgia
Alteraciones generales y en el sitio de administración	Muy frecuentes	Dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección, fatiga
	Frecuentes	Inflamación en el sitio de inyección, reacción en el sitio de inyección, malestar
	Poco frecuentes	Fiebre ( $\geq 37,5$ °C)
	Raras	Síndrome gripal, escalofríos
<b>Datos poscomercialización*</b>		
Tipo de sistema de órganos	Reacciones adversas	
Infecciones e infestaciones	Meningitis	
Alteraciones en sangre y el sistema linfático	Trombocitopenia, púrpura trombocitopénica	
Alteraciones en el sistema inmune	Anafilaxia, reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilactoides y de tipo enfermedad del suero	
Alteraciones en el sistema nervioso	Encefalitis, encefalopatía, neuritis, neuropatía, parálisis, convulsiones	
Alteraciones vasculares	Vasculitis	
Alteraciones en la piel y tejido subcutáneo	Edema angioneurótico, liquen plano, eritema multiforme	
Alteraciones musculoesqueléticas y en tejido conectivo	Artritis, debilidad muscular	
Alteraciones generales y en el sitio de administración	Dolor inmediato en el sitio de inyección, sensación de punzada y ardor	

\* Estas reacciones adversas se reportaron tanto con Twinrix™ (dada con los esquemas 0, 1 y 6 meses o 0, 7 y 21 días) o con las vacunas monovalentes contra la hepatitis A o B de GlaxoSmithKline.

En un estudio comparativo se observó que la frecuencia de reacciones adversas solicitadas que se producen tras la administración de Twinrix™, no es diferente de la frecuencia de reacciones adversas solicitadas que se producen tras la administración de las vacunas monovalentes.

En un estudio clínico donde se administró Twinrix™ a los 0, 7, 21 días, se comunicaron los síntomas generales solicitados con las mismas categorías de frecuencia definidas anteriormente. Tras una cuarta dosis administrada a los 12 meses, la incidencia de reacciones adversas sistémicas fue comparable a la observada tras la vacunación a 0, 7, 21 días.

- Niños a partir de 1 año de edad y hasta los 15 años inclusive



Estudios clínicos incluyeron la administración de 1537 dosis de Twinrix™ en un esquema de dos dosis a 778 sujetos, desde 1 año hasta e incluyendo 15 años de edad.

Ensayos clínicos		
Tipo de sistema de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Alteraciones en el metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Pérdida de apetito
Alteraciones psiquiátricas	Muy frecuentes	Irritabilidad
Alteraciones en el sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Somnolencia
Alteraciones gastrointestinales	Frecuentes	Síntomas gastrointestinales
Alteraciones generales y en el sitio de administración	Muy frecuentes	Fatiga, dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección
	Frecuentes	Fiebre, inflamación en el sitio de inyección
Datos poscomercialización*		
Tipo de sistema de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmune	Muy raras	Reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas y anafilactoides
Trastornos del sistema nervioso	Muy raras	Síncope o respuestas vasovagales a la inyección, hipoestesia

\* Estas reacciones adversas se reportaron durante la vigilancia post-marketing posterior a la vacunación con Twinrix con el esquema de 2 dosis.

### Interacciones:

No se han generado datos sobre la administración concomitante de Twinrix con inmunoglobulinas específicas de la hepatitis A o la hepatitis B. No obstante, cuando se administraron las vacunas monovalentes de la hepatitis A y la hepatitis B de manera concomitante con inmunoglobulinas específicas, no se observó ninguna influencia sobre la seroconversión, aunque esto podría dar como resultado una disminución en el título de anticuerpos.

Los estudios clínicos han demostrado que Twinrix puede administrarse de forma concomitante con vacunas de difteria, tétanos, pertussis acelular, poliomielitis inactivada, Haemophilus influenzae tipo b (DTPa-IPV+Hib) o vacunas de Sarampión-Parotiditis-Rubéola en el segundo año de vida. En estos estudios, las vacunas inyectables se administraron en diferentes lugares de inyección.

Aunque no se ha estudiado específicamente la administración concomitante de Twinrix y otras vacunas, se prevé que, si se utilizan jeringas y sitios de inyección diferentes, no se observaría ninguna interacción.

Podría esperarse que en pacientes inmunodeficientes o bajo tratamiento inmunosupresor no se logre una respuesta adecuada.

**Vía de administración: Intramuscular**

**Dosificación y Grupo etario:**

**Posología**

Se recomienda una dosis de 1,0 ml de Twinrix para adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad.

**Esquema de vacunación primario**

- **Adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad**

El ciclo primario de vacunación habitual con Twinrix consta de tres dosis, la primera de las cuales se administra en la fecha elegida, la segunda un mes después y la tercera seis meses después de la primera dosis.

En circunstancias excepcionales en adultos, cuando se prevé un viaje dentro de un mes o más después de iniciar el ciclo de vacunación, pero se dispone de tiempo insuficiente para permitir que se complete el esquema de vacunación primario de 0, 1 y 6 meses, se puede utilizar un esquema de vacunación de 3 inyecciones intramusculares administradas a los 0, 7 y 21 días. Cuando se administra este esquema, se recomienda una cuarta dosis a los 12 meses de la administración de la primera dosis.

- **Niños a partir de 1 año de edad y hasta los 15 años**

El ciclo primario estándar de vacunación con Twinrix consta de dos dosis, la primera administrada en la fecha elegida y la segunda dosis de seis a doce meses después de la primera dosis. La protección frente a la infección por el virus de la hepatitis B no se consigue en todos los vacunados hasta después de la segunda dosis, por lo cual es importante la administración de esta segunda dosis para garantizar la protección frente a la infección por hepatitis B.

Deberá respetarse el esquema recomendado. Una vez iniciado, el ciclo primario de vacunación debe completarse con la misma vacuna.

**Dosis de refuerzo**

Actualmente se dispone de datos de persistencia de anticuerpos a largo plazo, de hasta 15 años después de la vacunación con Twinrix en los

adultos, utilizando un esquema de 0, 1 y 6 meses. Los títulos de anticuerpos anti-HBs y anti-VHA observados después del ciclo de vacunación primaria con la vacuna combinada, están en el rango de los que se observan después de la vacunación con las vacunas monovalentes. Después de la vacunación con Twinrix en adultos, la cinética de disminución de anticuerpos es también similar a la observada después de la vacunación con las vacunas monovalentes. Por tanto, de la experiencia con las vacunas monovalentes, se pueden extraer las directrices generales para la vacunación de refuerzo.

### Hepatitis B

No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo de la vacuna contra la hepatitis B en individuos sanos que han recibido la serie primaria de vacunación completa; sin embargo, actualmente algunos programas oficiales de vacunación recomiendan una dosis de refuerzo que debe ser respetada.

En algunos grupos de sujetos o pacientes con riesgo mayor de exposición al VHB (por ejemplo, pacientes en hemodiálisis o inmunocomprometidos) deben tenerse en cuenta medidas para asegurar un nivel de anticuerpos protectores  $\geq 10$  UI/l.

### Hepatitis A

Todavía no se ha establecido completamente si los individuos inmunocompetentes que han respondido a la vacunación de hepatitis A requerirán dosis de refuerzo, ya que en ausencia de anticuerpos detectables se puede asegurar la protección mediante la memoria inmunológica. Las directrices sobre dosis de refuerzo se basan en asumir que para la protección, se requieren anticuerpos; se ha demostrado que los anticuerpos anti-VHA perduran durante al menos 10 años.

En situaciones en que se requiera una dosis de refuerzo para hepatitis A y hepatitis B se puede administrar Twinrix. Como alternativa, a los sujetos vacunados inicialmente con Twinrix se les puede administrar una dosis de refuerzo de cualquiera de las vacunas monovalentes. No se han evaluado la seguridad e inmunogenicidad de Twinrix, administrado como dosis de refuerzo luego de un esquema de vacunación primario de dos dosis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 18.1.1.0.N30

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión GDS 08/IPI08 (10/Mar/2016) y la información para prescribir versión GDS 08/IPI08 (10/Mar/2016)**

**Así mismo, el interesado debe allegar plan de gestión del riesgo según lo establecido en la Guía para la presentación de la evaluación farmacológica para medicamento biológico. El plan de gestión de riesgos debe incluir las actividades de minimización para los riesgos descritos y actividades de farmacovigilancia activa.**

### 3.2.3.3 HUMALOG® 100 UI/mL

Expediente : 224030  
Radicado : 2017179246  
Fecha : 07/12/2017  
Interesado : Eli Lilly Interamérica Inc

Composición: Cada mL de solución inyectable contiene 100U de Insulina Lispro

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Para el tratamiento de adultos y niños con diabetes mellitus que requieren insulina para el mantenimiento de la homeostasia normal de la glucosa. Humalog® también está indicado en la estabilización inicial de la diabetes mellitus.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la insulina lispro o a alguno de los excipientes.

Hipoglucemia.

Precauciones y advertencias: La decisión de modificar el tipo o marca de insulina administrada a un paciente, debe tomarse bajo estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, nombre comercial (fabricante), tipo (regular, NPH, lenta, etc.), especie (animal, humana, análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (técnicas de DNA recombinante frente a insulina de origen animal) pueden dar lugar a la necesidad de un cambio en la dosis. Para insulinas de acción rápida, cualquier paciente que también esté en tratamiento con una insulina basal, debe ajustar la dosis de ambas insulinas para obtener un control glucémico adecuado a lo largo del día, especialmente de la glucemia nocturna y en ayunas.

El preparado de acción más corta Humalog®, debe introducirse primero dentro de la jeringa para evitar la contaminación del vial por la insulina de acción retardada.

La mezcla por adelantado de las insulinas o inmediatamente antes de la inyección dependerá de las indicaciones del médico. Sin embargo, se debe seguir una rutina consecuente.

Entre las circunstancias que pueden hacer que los síntomas tempranos de alarma de hipoglucemia sean diferentes o menos pronunciados se pueden citar la diabetes de larga duración, el tratamiento intensivo con insulina, las enfermedades nerviosas asociadas a la diabetes o los medicamentos, como p. ej. Los betabloqueantes.

Algunos pacientes que han experimentado reacciones hipoglucémicas tras el cambio de insulina animal a insulina humana han comunicado que los síntomas tempranos de alarma de hipoglucemia fueron menos pronunciados o diferentes de los que experimentaban con su insulina previa. La falta de corrección de las reacciones hipoglucémicas o hiperglucémicas puede ser causa de pérdida del conocimiento, coma o muerte.

El uso de dosis que no sean adecuadas o la interrupción del tratamiento, especialmente en diabéticos insulino- dependientes, puede producir hiperglucemia y cetoacidosis diabética; estas situaciones pueden ser potencialmente letales.

Los requerimientos de insulina pueden disminuir en presencia de deterioro renal. Los requerimientos de insulina pueden disminuir en pacientes con deterioro hepático producido tanto por reducción de la capacidad de gluconeogénesis como por reducción de la degradación de insulina. Sin embargo, en pacientes con deterioro hepático crónico, un aumento de la resistencia insulínica puede dar lugar a un incremento de los requerimientos insulínicos.

Los requerimientos de insulina pueden aumentar durante una enfermedad o por alteraciones emocionales.

También puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina si los pacientes aumentan su actividad física o modifican su dieta habitual. El ejercicio físico realizado inmediatamente después de las comidas puede aumentar el riesgo de hipoglucemia. Una de las consecuencias de la farmacodinámica de los análogos de insulina de acción rápida es que la hipoglucemia, si se produce, puede ocurrir de forma más temprana después de la inyección que con insulina humana soluble.

Humalog® sólo se debe utilizar en niños en lugar de insulina soluble, cuando se considere que la acción rápida de la insulina pueda resultar beneficiosa; por ejemplo, los tiempos de inyección en relación con las comidas.

Combinación de Humalog® con tiazolidinedionas (p. ej. pioglitazona)

Cuando pioglitazona fue utilizada en combinación con insulina se notificaron casos de insuficiencia cardiaca, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca. Esto deberá tenerse en cuenta, si se considera el tratamiento combinado de tiazolidinedionas y Humalog®. Si se utiliza la combinación, se deberá vigilar en los pacientes la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, ganancia de peso y edema. Se deberá retirar el tratamiento con pioglitazona si tiene lugar cualquier deterioro de los síntomas cardiacos.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

Este medicamento debe ser usado durante el embarazo sólo si es estrictamente necesario.

Los datos sobre la exposición en un gran número de embarazos no indican ningún efecto adverso de insulina lispro durante el embarazo ni sobre la salud del feto/recién nacido.

Es esencial mantener un buen control de las pacientes tratada con insulina (diabetes insulino dependiente o diabetes gestacional), a lo largo de todo el embarazo. Los requerimientos de insulina habitualmente disminuyen durante el primer trimestre y se incrementan durante el segundo y tercer trimestres. Debe aconsejarse a las pacientes con diabetes que informen a sus médicos si están embarazadas o piensan quedar embarazadas. Una cuidadosa monitorización del control glucémico, así como de la salud general, son esenciales en las pacientes embarazadas con diabetes.

Las pacientes diabéticas, durante el período de lactancia, pueden requerir un ajuste de la dosis de insulina, de la dieta o de ambas.

#### Efectos sobre la capacidad para manejar y utilizar máquinas

La capacidad de concentración y de reacción de los pacientes diabéticos puede verse afectada por una hipoglucemia. Esto puede ser causa de riesgo en situaciones en las que estas habilidades sean de especial importancia (como el conducir automóviles o manejar maquinaria).

Debe advertirse a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen, esto es particularmente importante en aquellos pacientes con una capacidad reducida o nula para percibir los síntomas de una hipoglucemia, o que padecen episodios de hipoglucemia recurrentes. Se considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias

#### Reacciones adversas:

La hipoglucemia es la reacción adversa que con más frecuencia puede sufrir un paciente diabético durante la terapia con insulina. Una hipoglucemia grave puede

producir pérdida del conocimiento y, en casos extremos, muerte. No se dispone de datos específicos sobre frecuencia de hipoglucemia, dado que la hipoglucemia es el resultado tanto de la dosis de insulina como de otros factores como por ejemplo la dieta y ejercicio del paciente.

Es frecuente (1/100 a <1/10) la aparición de alergia local en los pacientes. Puede aparecer enrojecimiento, hinchazón y picor en el lugar de inyección de la insulina. En general, esta situación remite al cabo de unos días o semanas. A veces, esta reacción puede ser debida a factores distintos a la insulina, tales como irritantes en el agente limpiador de la piel o a una mala técnica de inyección. La alergia sistémica, que es rara (1/10.000 a <1/1.000) pero potencialmente más grave, es una alergia generalizada a la insulina. Puede producir una erupción en todo el cuerpo, dificultad respiratoria, respiración jadeante, disminución de la presión arterial, aceleración del pulso o sudoración. Los casos graves de alergia generalizada pueden poner en peligro la vida del enfermo.

Lipodistrofia en el lugar de inyección es poco frecuente (1/1.000 a <1/100).

Se han comunicado casos de edema durante la terapia con insulina, especialmente si el paciente ha tenido un pobre control glucémico previo que ha mejorado con un tratamiento intensivo con insulina.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas

#### Interacciones:

Los requerimientos de insulina pueden aumentar debido a la administración concomitante de medicamentos con actividad hiperglucemiante, tales como anticonceptivos orales, corticosteroides o tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea, danazol, estimulantes beta2 (tal como ritodrina, salbutamol, terbutalina).

Los requerimientos de insulina pueden disminuir en presencia de medicamentos con actividad hipoglucemiante, tales como los hipoglucemiantes orales, salicilatos (por ejemplo, ácido acetilsalicílico), antibióticos sulfa, ciertos antidepresivos (inhibidores de la monoaminoxidasa, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), ciertos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (captopril, enalapril), bloqueantes del receptor de angiotensina II, betabloqueantes, octreotida o alcohol. El médico debe ser consultado cuando se utilicen otros medicamentos además de Humalog®

Vía de administración: Vía Subcutánea y vía intravenosa (Vía IV solo aplica para vial)

Dosificación y Grupo etario: La dosis debe ser determinada por el médico, según los requerimientos del paciente.

Humalog® puede ser administrado poco antes de las comidas. Cuando sea necesario Humalog® puede ser administrado poco después de las comidas. Los preparados de Humalog® deben ser administrados por inyección subcutánea o por bomba de perfusión subcutánea continua. Cuando sea necesario también se puede inyectar Humalog® por vía intravenosa, por ejemplo, para controlar los niveles de glucosa en sangre durante una cetoacidosis, enfermedades agudas o durante un proceso quirúrgico y en el postoperatorio.

La administración subcutánea debe realizarse en la zona superior de los brazos, muslos, nalgas o abdomen. La utilización de estas zonas de inyección debe alternarse, de tal forma que un mismo lugar de inyección no sea utilizado aproximadamente más de una vez al mes.

Hay que tomar precauciones cuando se inyecte Humalog® por vía subcutánea para tener la seguridad de no haber penetrado un vaso sanguíneo. Después de la inyección, no debe realizarse masaje de la zona de inyección. Se debe enseñar a los pacientes las técnicas de inyección adecuadas. Humalog® actúa con rapidez y tiene una duración de actividad más corta (2 a 5 horas) administrado por vía subcutánea cuando se compara con insulina regular. Este rápido comienzo de actividad permite administrar la inyección de Humalog® (o, en caso de administrar por perfusión subcutánea continua, un bolo de Humalog®) muy próxima a las comidas. El perfil de acción de cualquier insulina puede variar considerablemente entre diferentes personas o en diferentes momentos dentro de una misma persona. Independientemente del lugar de inyección, se mantiene el rápido comienzo de acción en comparación con la insulina humana soluble. Como sucede con todos los preparados de insulina, la duración de los efectos de Humalog® depende de la dosis, lugar de inyección, perfusión sanguínea, temperatura y del ejercicio físico.

Se puede utilizar Humalog® en combinación con una insulina de acción retardada o sulfonilureas orales, según criterio facultativo.

Uso de Humalog® en una bomba de perfusión de insulina:

Para la perfusión de insulina lispro se pueden utilizar bombas de perfusión de insulina. Antes de la perfusión de insulina lispro, deberían estudiarse las instrucciones de los fabricantes para cerciorarse de la idoneidad de la bomba en particular. Lea y siga las instrucciones que acompañan a la bomba de perfusión.



Utilice el depósito y catéter adecuados a la bomba. El equipo de perfusión (catéter y aguja) se debe cambiar de acuerdo con las instrucciones suministradas en la información de producto que acompaña al equipo de perfusión. En el caso de que se produzca un episodio de hipoglucemia, debe interrumpirse la perfusión hasta que dicho episodio se solucione. Si se produjeran bajos niveles de glucosa en sangre graves o repetidos, avise al personal sanitario y valore la necesidad de reducir o interrumpir la perfusión de insulina. El mal funcionamiento de la bomba o la obstrucción del equipo de perfusión pueden provocar una subida rápida de los niveles de glucosa. Si sospecha que el flujo de insulina pudiera haberse interrumpido, siga las instrucciones del folleto del dispositivo y, si fuese necesario, póngase en contacto con un profesional sanitario. Humalog® no se debe mezclar con ninguna otra insulina cuando se utilice con una bomba de perfusión de insulina.

#### Administración intravenosa de insulina:

La inyección intravenosa de insulina lispro debe realizarse siguiendo la práctica clínica normal para inyecciones intravenosas, por ejemplo a través de un bolo intravenoso o mediante un sistema de perfusión. Se requiere la monitorización frecuente de los niveles de glucosa en sangre. Los sistemas de perfusión a concentraciones a partir de 0,1 unidades/mL hasta 1,0 unidades/mL de insulina lispro en cloruro de sodio 0,9% o dextrosa 5% son estables a temperatura ambiente durante 48 horas. Se recomienda que el sistema se purgue antes de comenzar la perfusión al paciente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: Insulin lispro se autorizó por primera vez el 30 de abril de 1995 en Rusia para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus que requieren insulina para el mantenimiento de la homeostasis normal de la glucosa. Insulina lispro ha sido autorizado en 132 países, incluidos los de la Unión Europea (UE), Estados Unidos (EE. UU.), Canadá, Australia, Japón, Suiza y China.

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 CDS10NOV10 PTC v3.0 (23Dec14) (presentación cartuchos)
- Inserto versión CDS19NOV10 PTC v3.0 (23Dec14) (presentación Kwikpen)
- Inserto versión CDS19NOV10 PTC v4.0 (28Mar17) (presentación

viales)

- Información para prescribir versión CDS10NOV10 PTC v3.0 (23Dec14) (presentación cartuchos)
- Información para prescribir versión CDS19NOV10 PTC v3.0 (23Dec14) (presentación Kwikpen)
- Información para prescribir versión CDS19NOV10 PTC v4.0 (28Mar17) (presentación viales)

**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 los aspectos de calidad, se deben aclarar los aspectos relacionados a continuación, los cuales se detallaran en el acto administrativo:

- Certificado de BPM.
- Etapa del desarrollo.
- Proceso de fabricación del principio activo (PA) y caracterización.
- Proceso de fabricación del producto terminado (pt) y caracterización Inserto.

Así mismo, la Sala considera que las indicaciones para el producto de la referencia deben ser las siguientes:

**Indicaciones:** Para el tratamiento de adultos y niños mayores de 3 años con diabetes mellitus que requieren insulina para el mantenimiento de la homeostasia normal de la glucosa, como alternativa a la Insulina humana regular cuando no se logren metas terapéuticas con ésta. Humalog® también está indicado en la estabilización inicial de la diabetes mellitus.

Adicionalmente, el inserto y la información para prescribir deben ajustarse al presente concepto.

### 3.2.3.4 ASPARAGINASA 10.000 U.I

Expediente : 225005  
Radicado : 2017181890  
Fecha : 13/12/2017  
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 µkat, 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 ( $\geq 1 / 10.000 - <1 / 1.000$ )
- 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	<b>Común</b> Aumento de la amilasa sanguínea
Trastornos en sangre y sistema linfático	<b>Común</b> <b>Leve a moderada mielosupresión de las tres líneas celulares. Defectos de coagulación debidos al deterioro de la síntesis de proteínas:</b> <b>Sangrado, coagulación intravascular diseminada (CID) o trombosis. En los casos de manifestación cerebral apopléjica.</b> <b>Convulsiones, inconsciencia.</b> <b>Muy Rara</b> <b>Anemia hemolítica</b>
Trastornos del sistema	<b>Común</b>

nervioso	<p><b>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.</b></p> <p><b>Raro</b></p> <p><b>Las convulsiones y el deterioro grave de la conciencia, incluido el coma, pueden ocurrir. Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)</b></p>
Desórdenes gastrointestinales	<p><b>Muy común</b></p> <p><b>Síntomas gastrointestinales leves a moderados como pérdida de apetito, náuseas, vómitos, calambres abdominales, diarrea y pérdida de peso</b></p> <p><b>Común</b></p> <p><b>Pancreatitis aguda, alteraciones en la función pancreática exocrina con diarrea.</b></p> <p><b>Raro</b></p> <p><b>Pancreatitis hemorrágica o necrotizante, parotiditis</b></p> <p><b>Muy Raros</b></p> <p><b>Pseudoquistes del páncreas, pancreatitis letal, pancreatitis con parotiditis aguda simultánea</b></p>
Trastornos renales y urinarios	<p><b>Raro</b></p> <p><b>fallo renal agudo</b></p>
Piel y tejido subcutáneo Trastornos	<p><b>Muy común</b></p> <p><b>Reacciones de hipersensibilidad de la piel</b></p> <p><b>Muy raro</b></p> <p><b>Un caso de necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)</b></p>
Desordenes endocrinos	<p><b>Común</b></p> <p><b>Deterioro de la función del páncreas endocrino con cetoacidosis diabética, hiperglucemia hiperosmolar</b></p> <p><b>Muy raro</b></p> <p><b>Hipotiroidismo secundario transitorio, disminución de la globulina vinculante a la tiroxina, hipoparatiroidismo</b></p>
Metabolismo y nutrición trastornos	<p><b>Muy común</b></p> <p><b>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</b></p> <p><b>Poco común</b></p> <p><b>Aumento de los niveles de ácido úrico en la sangre (hiperuricemia), Hiperamonemia.</b></p>
Infecciones e infestaciones	<p><b>No conocida</b></p> <p><b>Infecciones</b></p>
Trastornos generales y Condiciones del sitio de administración	<p><b>Muy común</b></p> <p><b>Dolor en el lugar de la inyección, edemas, fatiga.</b></p> <p><b>Común</b></p>

	<b>Aumento de la temperatura corporal, dolor (dolor de espalda, dolor en las articulaciones, dolor abdominal)</b> <b>Muy raro</b> <b>Hiperpirexia que pone en peligro la vida</b>
Trastornos del sistema inmunológico	<b>Muy común</b> <b>Reacciones alérgicas como eritema local, urticaria, dificultades respiratorias</b> <b>Común</b> <b>Shock anafiláctico, broncoespasmo</b>
Trastornos hepatobiliares	<b>Muy común</b> <b>Cambios en los parámetros hepáticos (como elevación de la fosfatasa alcalina, transaminasas séricas, amoníaco, LDH y suero Bilirrubina), hígado graso, hipoalbuminemia que puede, entre otras cosas, conducir a edemas</b> <b>Raro</b> <b>Colestasis, ictericia, necrosis de células hepáticas e insuficiencia hepática con resultado potencialmente fatal</b>

1. Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Trastornos hematopoyéticos:

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.

## 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 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:

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.

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  $\beta$  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 antagónicamente 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.

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 sesión 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> y más) se utilizan más en tratamientos cíclicos (por ej: 2 veces a la semana) Bajo esta dosificación es la administración intravenosa obligatoria.

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/m<sup>2</sup> 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 reconstituida (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

**Historial comercial:** Folio 630 - 631

**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. 2017181890
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 2017181890

**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 los aspectos de calidad, se deben aclarar los aspectos relacionados a continuación, los cuales se detallaran en el acto administrativo:

- **Viabilidad y estabilidad celular del WCB**
- **Proceso de manufactura del principio activo**

- **Caracterización del principio activo**
- **Validación de metodologías analíticas para el principio activo**
- **Análisis de lote del principio activo**
- **Metodologías analíticas del producto terminado**
- **Protocolo del estudio de estabilidad**
- **Resultados del estudio de estabilidad**
- **Estudios de estabilidad de excursión y validación de la cadena de frío**
- **Vía de administración**
- **Inserto**

Adicionalmente, el interesado debe allegar plan de gestión del riesgo según lo establecido en la Guía para la presentación de la evaluación farmacológica para medicamento biológico. El plan de gestión de riesgos debe incluir las actividades de minimización para los riesgos descritos y actividades de farmacovigilancia activa.

### 3.2.3.5 WILFACTIN® 1000 UI/ 10 ml

Expediente : 20020364  
Radicado : 2017073050 / 2017174042  
Fecha : 29/11/2017  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.  
Fabricante : LFB Biomedicaments - LILLE / LFB Biomedicaments – Les Ulis / Delpharm Lille S.A.S.

Composición:  
Cada vial contiene 1000UI de Factor Humano Von Willebrand Roc.

Indicaciones: Wilfactin está indicado para el tratamiento y prevención de hemorragias y en situaciones quirúrgicas de la enfermedad de Willebrand cuando el tratamiento solo con desmopresina (DDAVP) no es efectivo o está contraindicado.

Wilfactin no debe ser utilizado para el tratamiento de la Hemofilia A

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias: Cuidados especiales y precauciones de uso  
En los pacientes con hemorragia, se recomienda coadministrar el FVIII con una baja dosis de Factor.

VIII von Willebrand en la fase inicial del tratamiento.

Como cualquier medicamento que contiene proteína y administrado por vía intravenosa, este puede causar reacciones alérgicas o anafilaxis. Los pacientes deben ser monitoreados de forma muy estrecha durante el tiempo de la infusión para detectar la aparición de los síntomas. Los pacientes deben ser informados de las primeras reacciones de hipersensibilidad, tales como prurito, urticaria generalizada, opresión en el pecho, disnea, hipotensión y anafilaxis. Si ocurren estos síntomas, el tratamiento debe ser suspendido inmediatamente. En caso de shock, se debe dar tratamiento sintomático.

Las medidas estándar para prevenir el riesgo de transmisión de agentes infecciosos a través de los medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de los donadores, los marcadores específicos de la infección en las donaciones individuales y conjunto de plasma y la implementación en el proceso de manufactura de pasos efectivos de inactivación/remoción de virus. Sin embargo cuando los medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano son administrados, no se puede excluir totalmente el riesgo de agentes de transmisión infecciosos. Esto también aplica para virus desconocidos o emergentes u otro tipo de agentes infecciosos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas con respecto a los virus envueltos como HIV, HBV y HCV.

Las medidas tomadas pueden ser de efectividad limitada respecto a virus no-envueltos tales como el HAV y parvovirus B19. La infección con parvovirus B19 puede ser severa en mujeres en embarazo (infección fetal) y entre personas con inmunodeficiencia o un incremento de eritropoyesis (por ej. anemia hemolítica)

Se recomienda la vacunación de Hepatitis A y B en los pacientes que reciben los factores de coagulación.

Existe el riesgo de complicaciones tromboembólicas en pacientes con factores de riesgo conocido. En estos casos, los pacientes con riesgo deben ser monitoreados para la búsqueda de primeros signos de trombosis. Se debe establecer la prevención de complicaciones trombo embolicas venosas, de acuerdo a las recomendaciones vigentes.

Los pacientes con la enfermedad de von Willebrand, especialmente tipo 3, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor de von Willebrand. Si el valor esperado de VWF:RCo en el plasma no se alcanza o si la hemorragia no se controla en una dosis adecuada, se deben realizar análisis de laboratorio adecuados para investigar la presencia de un inhibidor del factor von Willebrand. En los pacientes con altos niveles de inhibidor, el tratamiento con el factor de von Willebrand puede no ser efectivo y se deben considerar otras opciones

terapéuticas. Estos pacientes deben ser controlados por el médico especialista en los desórdenes hemostáticos,

El medicamento contiene sodio.

Un vial de 5 ml (500 UI) de WILFACTIN contiene 0,15 mmol (3,4 mg) de sodio

Un vial de 10 ml (1000 UI) de WILFACTIN contiene 0,3 mmol (6,9 mg) de sodio.

Un vial de 20 ml (2000 UI) de WILFACTIN contiene 0,6 mmol (13,8 mg) de sodio.

Se debe tener en cuenta, inyecciones por encima de 3300 UI (sodio por encima de 1 mmol) en pacientes que siguen una dieta baja en sal estricta.

Reacciones adversas:

Efectos adversos

Las reacciones de hipersensibilidad o alergias (angioedema, ardor o escozor en el lugar de la inyección, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada, dolor de cabeza, prurito hipotensión, modorra, náusea, agitación, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias) no se observan de forma frecuente en preparaciones de VWF y pueden, en algunos casos progresar a una anafilaxis severa (o shock)

Se han observado raros casos de hipertermia.

La aparición de un inhibidor del factor von Willebrand, especialmente en pacientes con enfermedad tipo 3 es muy raro. Si se desarrollan estos inhibidores, su presencia se manifiesta por una respuesta clínica insuficiente. La presencia de factor anti von Willebrand puede estar estrechamente correlacionada con reacciones anafilácticas, Por la tanto, la búsqueda de inhibidores se debe realizar en cualquier paciente con reacción anafiláctica. En estos casos, es aconsejable contactar un centro especializado en hemofilia. En estudios clínicos con Wilfactin, realizado en 62 pacientes incluyendo 23 pacientes con enfermedad tipo 3, no se detectó inhibición después de su administración.

Hay riesgo de complicaciones trombo-embolicas, especialmente en pacientes con factores de riesgo clínicos o biológicos conocidos, para la seguridad con respecto a los agentes de transmisión

Interacciones: Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción  
Hasta la fecha no se conocen interacciones del WILFACTIN con otros medicamentos

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y Administración

La terapia de reemplazo de la enfermedad de von Willebrand debe ser soportada o supervisada por un especialista en hemostasis.

#### Dosis

Generalmente la administración de una UI/kg VWF incrementa el nivel de VWF:RCo en el plasma en aproximadamente 0,02 UI/ml (2%)

Se deben cumplir los valores de VWF:RCo > 0,6 UI/ml (60%) y FVIII:C > 0,4 UI/ml (40%)

La hemostasis generalmente se alcanza cuando el factor de coagulación VIII (FVIII:C) alcanza una tasa de 0.4 UI /mL (40%). La inyección del factor von Willebrand induce solo un incremento gradual del FVIII: C que alcanza su máximo entre 6 y 12 horas. No se puede corregir inmediatamente el FVIII:C. Por lo tanto, si el valor inicial del FVIII: C del paciente, esta por debajo del umbral, en todas las situaciones, donde es necesario una rápida corrección de la coagulopatía, tales como el tratamiento de hemorragias, trauma severo o cirugía de urgencia, es necesario co-administrar Factor VIII asociado con el factor de von Willebrand, para alcanzar un adecuado FVIII:C para hemostasis.

Sin embargo, si no se necesita un incremento inmediato de FVIII:C, especialmente si la cirugía es planeada, o si la tasa base de FVIII:C es adecuada para hemostasis, el médico debe decidir la no utilización de la coadministración del FVIII durante la primera inyección del factor von Willebrand

#### Primera inyección

Inyectar una dosis de 40-80 UI /kg WILFACTIN para el tratamiento de hemorragias o trauma asociado con la cantidad requerida de Factor VIII, calculado en la base de FVIII:C en el plasma con el fin de alcanzar una adecuada tasa de FVIII:C inmediatamente antes de la cirugía o lo mas pronto posible después de la ocurrencia de los episodios hemorrágicos o trauma severo. En caso de cirugía, la primera inyección debe ser administrada 1 h antes de la cirugía,

Una dosis inicial de 80 UI /kg de WILFACTIN puede ser indicada, especialmente en pacientes con enfermedad de von Willebrand tipo 3, para los cuales son necesarias dosis altas para mantener los niveles adecuados.

En caso de una cirugía programada, se recomienda un retraso de 12-24 horas entre la primera de inyección de WILFACTIN y la cirugía puede estar precedida por una segunda inyección una hora antes de la operación con WILFACTIN. En este caso no es necesario coadministrar el factor VIII, hasta que el FVIII:C haya alcanzado una tasa de 0,4 UI/ml (40%) antes de la cirugía. Sin embargo esta tasa debe ser chequeada en cada paciente.



### Inyecciones posteriores

El tratamiento se debe continuar, si es necesario con solo WILFACTIN a una dosis de 40.80 UI /kg por día, una o dos inyecciones durante uno a varias días. La dosis y frecuencia de las inyecciones debe ser siempre estar adaptado con el tipo de cirugía los factores biológicos y clínicos del paciente (VWF:RCo y FVIII:C) y del tipo y severidad del accidente cerebro vascular hemorrágico.

El tratamiento en casa se puede iniciar por decisión del médico especialmente en el caso de hemorragias moderadas a medias.

### Profilaxis

La profilaxis con Wilfactin se puede administrar a largo plazo en una dosis adecuada para cada individuo, Dosis de Wilfactin que oscilan entre 40-60 UI /kg administrada 2 o 3 veces a la semana, puede reducir el número de episodios hemorrágicos.

El uso de Wilfactin en niños menores de 6 años y en pacientes no tratados anteriormente para el factor von Willebrand no está documentado en estudios clínicos.

### Forma y vía de administración

Wilfactin es un polvo liofilizado para reconstituir con agua para inyecciones.

Wilfactin debe ser inyectado solo de forma intravenosa, inmediatamente después de su reconstitución sin exceder 4 mL/minuto.

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. 2017012368 emitido mediante Acta No. 01 de 2017, numeral 3.2.3.5 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos y continuar con la renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión AR/14E188/01
- Información para prescribir versión AR/14E188/01

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 01 de 2017 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:

**Composición:**

Cada vial contiene 1000UI de Factor Humano Von Willebrand Roc.

**Indicaciones:** Wilfactin está indicado para el tratamiento y prevención de hemorragias y en situaciones quirúrgicas de la enfermedad de Willebrand cuando el tratamiento solo con desmopresina (DDAVP) no es efectivo o está contraindicado.

Wilfactin no debe ser utilizado para el tratamiento de la Hemofilia A

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o cualquiera de sus excipientes.

**Precauciones y advertencias:** Cuidados especiales y precauciones de uso  
En los pacientes con hemorragia, se recomienda coadministrar el FVIII con una baja dosis de Factor.

VIII von Willebrand en la fase inicial del tratamiento.

Como cualquier medicamento que contiene proteína y administrado por vía intravenosa, este puede causar reacciones alérgicas o anafilaxis. Los pacientes deben ser monitoreados de forma muy estrecha durante el tiempo de la infusión para detectar la aparición de los síntomas. Los pacientes deben ser informados de las primeras reacciones de hipersensibilidad, tales como prurito, urticaria generalizada, opresión en el pecho, disnea, hipotensión y anafilaxis, Si ocurren estos síntomas, el tratamiento debe ser suspendido inmediatamente. En caso de shock, se debe dar tratamiento sintomático.

Las medidas estándar para prevenir el riesgo de transmisión de agentes infecciosos a través de los medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de los donadores, los marcadores específicos de la infección en las donaciones individuales y conjunto de plasma y la implementación en el proceso de manufactura de pasos efectivos de inactivación/remoción de virus. Sin embargo cuando los medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano son administrados, no se puede excluir totalmente el riesgo de agentes de

transmisión infecciosos .Esto también aplica para virus desconocidos o emergentes u otro tipo de agentes infecciosos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas con respecto a los virus envueltos como HIV, HBV y HCV.

Las medidas tomadas pueden ser de efectividad limitada respecto a virus no-envueltos tales como el HAV y parvovirus B19. La infección con parvovirus B19 puede ser severa en mujeres en embarazo (infección fetal) y entre personas con inmunodeficiencia o un incremento de eritropoyesis (por ej. anemia hemolítica)

Se recomienda la vacunación de Hepatitis A y B en los pacientes que reciben los factores de coagulación.

Existe el riesgo de complicaciones tromboembólicas en pacientes con factores de riesgo conocido. En estos casos, los pacientes con riesgo deben ser monitoreados para la búsqueda de primeros signos de trombosis. Se debe establecer la prevención de complicaciones trombo embolicas venosas, de acuerdo a las recomendaciones vigentes.

Los pacientes con la enfermedad de von Willebrand, especialmente tipo 3, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor de von Willebrand. Si el valor esperado de VWF:RCo en el plasma no se alcanza o si la hemorragia no se controla en una dosis adecuada, se deben realizar análisis de laboratorio adecuados para investigar la presencia de un inhibidor del factor von Willebrand. En los pacientes con altos niveles de inhibidor, el tratamiento con el factor de von Willebrand puede no ser efectivo y se deben considerar otras opciones terapéuticas. Estos pacientes deben ser controlados por el médico especialista en los desórdenes hemostáticos,

El medicamento contiene sodio.

Un vial de 5 ml (500 UI) de WILFACTIN contiene 0,15 mmol (3,4 mg) de sodio  
Un vial de 10 ml (1000 UI) de WILFACTIN contiene 0,3 mmol (6,9 mg) de sodio. Un vial de 20 ml (2000 UI) de WILFACTIN contiene 0,6 mmol (13,8 mg) de sodio.

Se debe tener en cuenta, inyecciones por encima de 3300 UI (sodio por encima de 1 mmol) en pacientes que siguen una dieta baja en sal estricta.

Reacciones adversas:

## Efectos adversos

Las reacciones de hipersensibilidad o alergias (angioedema, ardor o escozor en el lugar de la inyección, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada, dolor de cabeza, prurito hipotensión, modorra, náusea, agitación, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias) no se observan de forma frecuente en preparaciones de VWF y pueden, en algunos casos progresar a una anafilaxis severa (o shock)

Se han observado raros casos de hipertermia.

La aparición de un inhibidor del factor von Willebrand, especialmente en pacientes con enfermedad tipo 3 es muy raro. Si se desarrollan estos inhibidores, su presencia se manifiesta por una respuesta clínica insuficiente. La presencia de factor anti von Willebrand puede estar estrechamente correlacionada con reacciones anafilácticas. Por la tanto, la búsqueda de inhibidores se debe realizar en cualquier paciente con reacción anafiláctica. En estos casos, es aconsejable contactar un centro especializado en hemofilia. En estudios clínicos con Wilfactin, realizado en 62 pacientes incluyendo 23 pacientes con enfermedad tipo 3, no se detectó inhibición después de su administración.

Hay riesgo de complicaciones trombo-embólicas, especialmente en pacientes con factores de riesgo clínicos o biológicos conocidos, para la seguridad con respecto a los agentes de transmisión

**Interacciones: Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Hasta la fecha no se conocen interacciones del WILFACTIN con otros medicamentos

**Vía de administración: Intravenosa**

**Dosificación y Grupo etario:**

**Dosis y Administración**

La terapia de reemplazo de la enfermedad de von Willebrand debe ser soportada o supervisada por un especialista en hemostasis.

**Dosis**

Generalmente la administración de una UI/kg VWF incrementa el nivel de VWF:RCo en el plasma en aproximadamente 0,02 UI/ml (2%)

Se deben cumplir los valores de VWF:RCo > 0,6 UI/ml (60%) y FVIII:C > 0,4 UI/ml (40%)

La hemostasis generalmente se alcanza cuando el factor de coagulación VIII (FVIII:C) alcanza una tasa de 0.4 UI /mL (40%). La inyección del factor von

Willebrand induce solo un incremento gradual del FVIII: C que alcanza su máximo entre 6 y 12 horas. No se puede corregir inmediatamente el FVII:C. Por lo tanto, si el valor inicial del FVIII: C del paciente, esta por debajo del umbral, en todas las situaciones, donde es necesario una rápida corrección de la coagulopatía, tales como el tratamiento de hemorragias, trauma severo o cirugía de urgencia, es necesario co-administrar Factor VIII asociado con el factor de von Willebrand, para alcanzar un adecuado FVII:C para hemostasis.

Sin embargo, si no se necesita un incremento inmediato de FVIII:C, especialmente si la cirugía es planeada, o si la tasa base de FVIII:C es adecuada para hemostasis, el médico debe decidir la no utilización de la coadministración del FVIII durante la primera inyección del factor von Willebrand

#### Primera inyección

Inyectar una dosis de 40-80 UI /kg WILFACTIN para el tratamiento de hemorragias o trauma asociado con la cantidad requerida de Factor VIII, calculado en la base de FVII:C en el plasma con el fin de alcanzar una adecuada tasa de FVIII:C inmediatamente antes de la cirugía o lo mas pronto posible después de la ocurrencia de los episodios hemorrágicos o trauma severo. En caso de cirugía, la primera inyección debe ser administrada 1 h antes de la cirugía,

Una dosis inicial de 80 UI /kg de WILFACTIN puede ser indicada, especialmente en pacientes con enfermedad de von Willebrand tipo 3, para los cuales son necesarias dosis altas para mantener los niveles adecuados.

En caso de una cirugía programada, se recomienda un retraso de 12-24 horas entre la primera de inyección de WILFACTIN y la cirugía puede estar precedida por una segunda inyección una hora antes de la operación con WILFACTIN. En este caso no es necesario coadministrar el factor VIII, hasta que el FVIII:C haya alcanzado una tasa de 0,4 UI/ml (40%) antes de la cirugía. Sin embargo esta tasa debe ser chequeada en cada paciente.

#### Inyecciones posteriores

El tratamiento se debe continuar, si es necesario con solo WILFACTIN a una dosis de 40.80 UI /kg por día, una o dos inyecciones durante uno a varias días. La dosis y frecuencia de las inyecciones debe ser siempre estar adaptado con el tipo de cirugía los factores biológicos y clínicos del paciente (VWF:RCo y FVIII:C) y del tipo y severidad del accidente cerebro vascular hemorrágico.

El tratamiento en casa se puede iniciar por decisión del médico especialmente en el caso de hemorragias moderadas a medias.

### Profilaxis

La profilaxis con Wilfactin se puede administrar a largo plazo en una dosis adecuada para cada individuo, Dosis de Wilfactin que oscilan entre 40-60 UI /kg administrada 2 o 3 veces a la semana, puede reducir el número de episodios hemorrágicos.

El uso de Wilfactin en niños menores de 6 años y en pacientes no tratados anteriormente para el factor von Willebrand no está documentado en estudios clínicos.

### Forma y vía de administración

Wilfactin es un polvo liofilizado para reconstituir con agua para inyecciones.

Wilfactin debe ser inyectado solo de forma intravenosa, inmediatamente después de su reconstitución sin exceder 4 mL/minuto.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión AR/14E188/01 y la IPP versión AR/14E187/01 allegados mediante radicado 2017174042.

### 3.2.3.6 REPLENINE VF 500 UI REPLENINE VF 1000 UI

Expediente : 19919164/ 20037463  
Radicado : 2017073576 / 2017079459 / 2017171624  
Fecha : 24/11/2017  
Interesado : BCN Medical S.A  
Fabricante : Bio Products Laboratory (BPL)

### Composición:

- Cada frasco vial contiene 1000UI de Factor IX
- Cada frasco vial contiene 500UI de Factor IX

### Forma Farmacéutica:

Polvo Liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento y profilaxis de sangrado en pacientes con hemofilia Tipo B (Deficiencia congénita de factor IX)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. El medicamento no es adecuado para pacientes con inhibidores del factor IX, corrección de los defectos en los factores de coagulación en pacientes con enfermedad hepática, reversión de la anticoagulación en pacientes con enfermedad hepática, reversión de la anticoagulación debido al riesgo potencial de coagulación sanguínea, se debe ser extremadamente cuidadoso en la administración a pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca o después de cualquier operación que haya tenido el paciente, o si está en riesgo de formar coágulos en la sangre o presenta magulladuras diseminadas.

Precauciones y advertencias: Como cualquier producto proteico para administración intravenosa, son posibles reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico, Contiene trazas de proteínas humanas. Los pacientes deben ser informados de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. Si aparecen estos síntomas se les debe aconsejar que deje de utilizar el producto y contactar al médico tratante. En caso de shock, debe aplicarse el tratamiento estándar inmediatamente o las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de medicamentos derivados de sangre o plasma humanos incluyen la selección de donantes, El examen de las donaciones individuales y las mezclas de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de procedimientos eficaces para la inactivación / eliminación de virus. A pesar de esto. En los productos hemoderivados, La posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos o a las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus encapsulados como el VIH, VHB Y VHC. Para los virus no encapsulados VAH y el parovirus B19 O se recomienda especialmente que cada vez que se administre Replenine-VF a un paciente, se lleve registro del nombre y número del lote del producto con el fin de mantener trazabilidad entre el paciente y el lote del producto. Se recomienda una apropiada vacunación (HEPATITIS A Y B) para los pacientes que reciben hemoderivados, concentrados de factor IX, de coagulación Los pacientes deben ser monitorizados para el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (Inhibidores) que deben cuantificarse en unidades BETHSEDA (BU) mediante ensayos biológicos adecuados. Ha habido reportes en la literatura que muestran una correlación entre la presencia de un inhibidor del factor IX y las reacciones alérgicas. Por lo tanto, los pacientes que experimentan reacciones alérgicas deben ser evaluados para la presencia de un inhibidor, cabe señalar que los pacientes con inhibidores del factor IX pueden tener un riesgo aumentando e anafilaxias con el subsiguiente cambio de factor IX debido al riesgo de reacciones alérgicas con

concentrados de Factor IX, la administración inicial del Factor IX, A juicio del médico tratante, debe realizarse bajo observación médica donde pueda proporcionarse un cuidado médico adecuado para las reacciones alérgicas. Dado que el uso de complejo concentrado de factor IX se ha asociado históricamente con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas, el riesgo es mayor en las preparaciones de bajo pureza, el uso de productos que contiene factor IX puede ser potencialmente peligroso en pacientes con signos de fibrinólisis y en pacientes con coagulación intravascular diseminada (CID), debido al riesgo potencial de complicaciones trombóticas, la vigilancia clínica para detectar signos tempranos de coagulopatía trombótica y de consumo, Se debe iniciar con ensayos biológicos adecuados al administrar este producto a pacientes con enfermedad hepática, En pacientes post.operados, recién nacidos, o en pacientes con riesgo de fenómenos tromboembólicos o cid, En cada una de estas situaciones el beneficio potencial del tratamiento con Replenine-VF debe ser sopesado contra el riesgo de estas complicaciones. No tiene ninguna influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas: No informa

Interacciones: No hay Interacciones con Factor humano de coagulación IX con otros productos, Sin embargo este medicamento no debe mezclarse con otros Medicamentos, Solo deben utilizarse conjuntos de inyección / infusión aprobados con el producto reconstituido porque pueden producirse un fallo del tratamiento como consecuencia de la adsorción de Factor Humano IX en la superficie interna de algún equipo de infusión aprobado

Vía de administración: Intravenoso

Dosificación y Grupo etario:

En Adultos:

Para hemorragia menor espontanea en articulaciones y músculos es de 17-34 UI /Kg de peso corporal.

Para Hemorragias graves en articulaciones y músculos, hematomas, cirugía menor, por ejemplo extracción del diente, reparación del cartílago es de 25 -51 UI/Kg de peso corporal.

Para hemorragia potencialmente mortal, cirugía mayor es de 51-85 UI/Kg de peso corporal.

En niños menores a 6 años: Su médico le recomendará la dosis apropiada para niños. Generalmente el cálculo de dosis debe seguir el cálculo hecho para los adultos.



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. 2017012369 emitido mediante Acta No. 01 de 2017, numeral 3.2.3.6 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. 2017073576

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 01 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.6., 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 frasco vial contiene 1000UI de Factor IX
- Cada frasco vial contiene 500UI de Factor IX

**Forma Farmacéutica:**

**Polvo Liofilizado para reconstituir a solución inyectable**

**Indicaciones:** Tratamiento y profilaxis de sangrado en pacientes con hemofilia Tipo B (Deficiencia congénita de factor IX)

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. El medicamento no es adecuado para pacientes con inhibidores del factor IX, corrección de los defectos en los factores de coagulación en pacientes con enfermedad hepática, reversión de la anticoagulación en pacientes con enfermedad hepática, reversión de la anticoagulación debido al riesgo potencial de coagulación sanguínea, se debe ser extremadamente cuidadoso en la administración a pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca o después de cualquier operación

qu haya tenido el paciente, o si está en riesgo de formar coágulos en la sangre o presenta magulladuras diseminadas.

**Precauciones y advertencias:** Como cualquier producto proteico para administración intravenosa, son posibles reacciones de hipersensibilidad de tpo alérgico, Contiene trazas de proteínas humanas. Los pacientes deben ser informados de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. Si aparecen estos síntomas se les debe aconsejar que deje de utilizar el producto y contactar al médico tratante. En caso de shock, debe aplicarse el tratamiento estándar inmediatamente o las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de medicamentos derivados de sangre o plasma humanos incluyen la selección de donantes, El examen de las donaciones individuales y las mezclas de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de procedimientos eficaces para la inactivación / eliminación de virus. A pesar de esto. En los productos hemoderivados, La posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos o a las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus encapsulados como el VIH, VHB Y VHC. Para los virus no encapsulados VAH y el parovirus B19 O se recomienda especialmente que cada vez que se administre Replenine-VF a un paciente, se lleve registro del nombre y número del lote del producto con el fin de mantener trazabilidad entre el paciente y el lote del producto. Se recomienda una apropiada vacunación (HEPATITIS A Y B) para los pacientes que reciben hemoderivados, concentrados de factor IX, de coagulación Los pacientes deben ser monitorizados para el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (Inhibidores) que deben cuantificarse en unidades BETHSEDA (BU) mediante ensayos biológicos adecuados. Ha habido reportes en la literatura que muestran una correlación entre la presencia de un inhibidor del factor IX y las reacciones alérgicas. Por lo tanto, los pacientes que experimentan reacciones alérgicas deben ser evaluados para la presencia de un inhibidor, cabe señalar que los pacientes con inhibidores del factor IX pueden tener un riesgo aumentando e anafilaxias con el subsiguiente cambio de factor IX debido al riesgo de reacciones alérgicas con concentrados de Factor IX, la administración inicial del Factor IX, A juicio del médico tratante, debe realizarse bajo observación médica donde pueda proporcionarse un cuidado médico adecuado para las reacciones alérgicas. Dado que el uso de complejo concentrado de factor IX se ha asociado históricamente con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas, el riesgo es mayor en las preparaciones de bajo pureza, el uso de productos que contiene factor IX puede ser potencialmente peligroso en pacientes con signos de fibrinólisis

y en pacientes con coagulación intravascular diseminada (CID), debido al riesgo potencial de complicaciones trombóticas, la vigilancia clínica para detectar signos tempranos de coagulopatía trombótica y de consumo, Se debe iniciar con ensayos biológicos adecuados al administrar este producto a pacientes con enfermedad hepática, En pacientes post.operados, recién nacidos, o en pacientes con riesgo de fenómenos tromboembólicos o cid, En cada una de estas situaciones el beneficio potencial del tratamiento con Replenine-VF debe ser sopesado contra el riesgo de estas complicaciones. No tiene ninguna influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

**Reacciones adversas: No informa**

**Interacciones: No hay Interacciones con Factor humano de coagulación IX con otros productos, Sin embargo este medicamento no debe mezclarse con otros Medicamentos, Solo deben utilizarse conjuntos de inyección / infusión aprobados con el producto reconstituido porque pueden producirse un fallo del tratamiento como consecuencia de la adsorción de Factor Humano IX en la superficie interna de algún equipo de infusión aprobado**

**Vía de administración: Intravenoso**

**Dosificación y Grupo etario:**

**En Adultos:**

**Para hemorragia menor espontanea en articulaciones y músculos es de 17-34 UI /Kg de peso corporal.**

**Para Hemorragias graves en articulaciones y músculos, hematomas, cirugía menor, por ejemplo extracción del diente, reparación del cartílago es de 25 - 51 UI/Kg de peso corporal.**

**Para hemorragia potencialmente mortal, cirugía mayor es de 51-85 UI/Kg de peso corporal.**

**En niños menores a 6 años: Su médico le recomendará la dosis apropiada para niños. Generalmente el cálculo de dosis debe seguir el cálculo hecho para los adultos.**

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

**Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10**

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 2017073576 para el producto de la referencia.**

### 3.2.3.7 GONAGAM-HMG® HP 75 UI

Expediente : 20035133  
Radicado : 2017070164 / 2017177039  
Fecha : 04/12/2017  
Interesado : Zonepharma S.A.S.  
Fabricante : BBT BIOTECH GmbH

Composición:

Cada ampolla contiene 75UI de Gonadotropina Menopausica Humana

Forma Farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Alteraciones de la fertilidad, producto de la estimulación endógena insuficiente de las gónadas:

1. En las mujeres: infertilidad causada por anovulación (incluido el síndrome de ovario poliquístico (SOP), en los casos donde los demás tratamientos no han producido resultado.
2. En hombres: casos seleccionados de alteración de la espermatogénesis.

Hiperestimulación ovárica controlada para producir el crecimiento de múltiples folículos en tecnologías asistidas, como por ejemplo fertilización in vitro (IVF), fertilización in vitro complementada con transferencia de embrión (IVF/ET) y transferencia de gametos intra-trompas de folio (GIFT).

Contraindicaciones: En hombres y mujeres:

- Tumores pituitarios o hipotalámicos.
- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

En los hombres:

- Cáncer de próstata.
- Tumor testicular.

En las mujeres:

- Embarazo y lactancia.

- Pérdida ginecológica de sangre de causa desconocida.
- Tumores del útero, los ovarios o los senos.
- Quistes ováricos u ovarios agrandados no debido a SOP.

En las siguientes situaciones, es improbable algún resultado terapéutico positivo y la hMG - HP no se deberá administrar en los casos de:

- Falla ovárica primaria.
- Malformación de los órganos sexuales incompatible con embarazo.
- Tumores fibroides del útero incompatibles con embarazo.
- Menopausia prematura

Precauciones y advertencias: La hMG es una gonadotropina potente capaz de ocasionar efectos indeseables entre leves y severos. Sólo puede ser administrada por médicos familiarizados con problemas de infertilidad y con su tratamiento.

La primera inyección de hMG - HP se deberá aplicar bajo supervisión médica directa.

Antes de iniciar el tratamiento se deberá determinar la infertilidad de la pareja y se deberán descartar las contraindicaciones apropiadas y posibles del embarazo.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO):

Dolor abdominal, distensión abdominal, agrandamiento ovárico severo, ganancia de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales como náuseas, vómito y diarrea.

Embarazo múltiple Progresión del embarazo:

La incidencia de aborto espontáneo o de aborto es mayor que en las pacientes normales sometidas a estimulación del crecimiento folicular dentro del marco de la tecnología reproductiva artificial.

Embarazo ectópico Neoplasmas del sistema reproductivo.

El uso de productos medicinales en el tratamiento de la infertilidad no ha sido por lo general asociado con ningún aumento del riesgo de cáncer de seno. Anormalidades congénitas Eventos tromboembólicos

Reacciones adversas: Las reacciones adversas observadas más frecuentes, de acuerdo con los ensayos clínicos, son dolor abdominal, dolor de cabeza, reacciones y dolor en el lugar de inyección con un índice de incidencia de hasta el 10 %.

A continuación, se incluyen en la tabla las principales reacciones adversas en mujeres tratadas con Menotropinas, en los ensayos clínicos, de acuerdo con la clasificación de órganos y a su frecuencia.

Clase de órgano o sistema	Frecuencia	Efecto indeseable
Desordenes del sistema nervioso	Común ( $>1/100$ , y $<1/10$ )	Cefalea
Desordenes gastrointestinales	Común ( $>1/100$ , y $<1/10$ )	Dolor abdominal, malestar estomacal, náuseas y vómito
Desordenes del sistema reproductivo y del seno	Común ( $>1/100$ , y $<1/10$ )	Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), dolor pélvico
Desordenes generales y condiciones del sitio de inyección	Común ( $>1/100$ , y $<1/10$ )	Dolor y reacciones en el sitio de inyección
Desordenes vasculares	Poco común ( $>1/1000$ , y $<1/100$ )	Trombosis venosa profunda

Se han notificado síntomas gastrointestinales asociados con SHO tales como distensión y molestia abdominal, náuseas, vómitos y diarrea con Menotropinas en los ensayos clínicos.

Pueden ocurrir como complicaciones raras de SHO, eventos tromboembólicos venosos y torsión ovárica.

Se han notificado casos muy raros de reacciones alérgicas, localizadas o generales, incluyendo reacción anafiláctica tras la inyección de Menotropinas.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción fármaco/fármaco con Gonagam hMG® - HP en humanos.

La hMG - HP se puede administrar conjuntamente con la hCG, en hombres infértiles.

Cuando se usa un agonista de GnRH para desensibilizar la hipófisis, puede ser necesaria una mayor dosis para alcanzar una respuesta folicular adecuada.

Vía de administración: La solución de hMG - HP se debe administrar por vía intramuscular (IM) o por medio de inyección subcutánea (SC).

Dosificación y Grupo etario:

Los regímenes de dosificación que a continuación se describen aplican tanto para la administración SC como para la administración IM.

Dosificación en mujeres:

– Anovulación: La dosificación de hMG para la estimulación del crecimiento de folículos en mujeres hipo o normogonadotrópicas varía entre cada persona y difiere también intra-individualmente en muchas ocasiones.

Por lo tanto, resulta imposible recomendar un régimen de dosificación uniforme. La dosis es dependiente de la respuesta ovárica y se deberá determinar con base en ultrasonido, la medición de los niveles de estradiol y/o la evaluación clínica de la actividad de los estrógenos.

Si la dosis de hMG es muy alta para la paciente tratada, podría presentarse un crecimiento folicular unilateral o bilateral múltiple.

El objetivo del tratamiento con hMG - HP es inducir la maduración del folículo, a partir del cual se puede liberar luego un ovocito administrando gonadotropina coriónica humana (hCG). El tratamiento con hMG - HP se debe iniciar durante los primeros 7 días del ciclo menstrual.

La terapia se inicia principalmente con una dosis diaria de 75-150 UI de FSH + 75-150 UI de LH. La dosis es aumentada gradualmente hasta que los niveles de estrógenos aumenten. Esta misma dosis efectiva es luego mantenida hasta que se obtengan niveles de estrógenos adecuados para la pre-ovulación.

Si los niveles de estrógenos aumentan muy rápidamente, se deberá reducir la dosis. El tratamiento se deberá discontinuar si no se observa respuesta después de 3 semanas y se deberá iniciar un nuevo ciclo de tratamiento con una dosis inicial más alta.

Cuando se obtenga una respuesta óptima, la administración de hMG - HP se deberá discontinuar e inducir la ovulación uno o dos días después de la última inyección de hMG - HP administrando 5.000 o 10.000 UI de hCG.

Las siguientes se consideran como las condiciones pre-ovulatorias adecuadas:

niveles de estradiol en plasma entre 400 y 800 pg/mL (1.500 – 3.000 pmol/L), excreción total urinaria de estrógenos de 75-150 pg (270-540 nmol)/24 horas y/o evidencia ultrasónica de un folículo dominante con un diámetro de por lo menos 17 mm.

Si los niveles de estrógenos son muy altos, no se deberá administrar hCG debido al riesgo de ovulación múltiple y de síndrome de hiperestimulación ovárica – SHO -.

La dosificación alternativa son tres dosis idénticas de hMG de 225 – 375 UI de FSH + 225 – 375 UI de LH, administradas día de por medio, complementadas con hCG una semana después de la primera dosis.

–Hiperestimulación Ovárica Controlada – HOC - en Técnicas de Reproducción Asistida (TRA), se aplican varios esquemas de administración.

La estimulación del crecimiento de folículos se logra con la administración diaria de 75 – 300 UI de HMG. La hMG es utilizada sola o en combinación con Citrato de Clomifeno o un agonista de la GnRH. El tratamiento se deberá continuar hasta obtener una respuesta adecuada. Uno o dos días después de la inyección final de hMG se deben administrar máximo 10.000 UI de HCG.

La madurez folicular se confirma con la determinación de los niveles de estrógenos, ultrasonido y/o mediante la evaluación clínica de la actividad de los estrógenos. Se recomienda la presencia de por lo menos 3 folículos de más de 17 mm de diámetro, con un nivel de 17-betaestradiol de por lo menos 3.500 pmol/L (920 pg/mL). La maduración final de los folículos se obtiene mediante la administración única de hCG en una dosis de 5.000 a 10.000 UI. 30-40 horas después de la última inyección de hMG - HP no se deberá administrar si no se cumplen los criterios anteriormente mencionados. La ovulación se presenta 32-36 horas después de la inyección de HCG.

Dosificación en hombres:

La espermatogénesis es estimulada inicialmente con la administración de 1.000 – 33.000 UI de hCG tres veces a la semana, hasta que se alcancen niveles normales de testosterona en suero.

Luego se continúa el tratamiento administrando hMG tres veces a la semana en dosis de 75 – 150 UI de FSH + 75 - 150 UI de LH. Este tratamiento se deberá continuar como mínimo durante 3-4 meses



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. 2017012027, emitido mediante Acta No. 01 de 2017, numeral 3.2.3.2 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la Evaluación Farmacológica para continuar con la renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 01 de 2017 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:

**Indicaciones:** Alteraciones de la fertilidad, producto de la estimulación endógena insuficiente de las gónadas:

1. En las mujeres: infertilidad causada por anovulación (incluido el síndrome de ovario poliquístico (SOP), en los casos donde los demás tratamientos no han producido resultado.
2. En hombres: casos seleccionados de alteración de la espermatogénesis.

Hiperestimulación ovárica controlada para producir el crecimiento de múltiples folículos en tecnologías asistidas, como por ejemplo fertilización in vitro (IVF), fertilización in vitro complementada con transferencia de embrión (IVF/ET) y transferencia de gametos intra-trompas de folio (GIFT).

**Contraindicaciones:** En hombres y mujeres:

- Tumores pituitarios o hipotalámicos.
- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

**En los hombres:**

- Cáncer de próstata.
- Tumor testicular.

En las mujeres:

- Embarazo y lactancia.
- Pérdida ginecológica de sangre de causa desconocida.
- Tumores del útero, los ovarios o los senos.
- Quistes ováricos u ovarios agrandados no debido a SOP.

En las siguientes situaciones, es improbable algún resultado terapéutico positivo y la hMG - HP no se deberá administrar en los casos de:

- Falla ovárica primaria.
- Malformación de los órganos sexuales incompatible con embarazo.
- Tumores fibroides del útero incompatibles con embarazo.
- Menopausia prematura

**Precauciones y advertencias:** La hMG es una gonadotropina potente capaz de ocasionar efectos indeseables entre leves y severos. Sólo puede ser administrada por médicos familiarizados con problemas de infertilidad y con su tratamiento.

La primera inyección de hMG - HP se deberá aplicar bajo supervisión médica directa.

Antes de iniciar el tratamiento se deberá determinar la infertilidad de la pareja y se deberán descartar las contraindicaciones apropiadas y posibles del embarazo.

**Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO):**

Dolor abdominal, distensión abdominal, agrandamiento ovárico severo, ganancia de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales como náuseas, vómito y diarrea.

**Embarazo múltiple Progresión del embarazo:**

La incidencia de aborto espontáneo o de aborto es mayor que en las pacientes normales sometidas a estimulación del crecimiento folicular dentro del marco de la tecnología reproductiva artificial.

**Embarazo ectópico Neoplasmas del sistema reproductivo.**

**El uso de productos medicinales en el tratamiento de la infertilidad no ha sido por lo general asociado con ningún aumento del riesgo de cáncer de seno. Anormalidades congénitas Eventos tromboembólicos**

**Reacciones adversas:** Las reacciones adversas observadas más frecuentes, de acuerdo con los ensayos clínicos, son dolor abdominal, dolor de cabeza, reacciones y dolor en el lugar de inyección con un índice de incidencia de hasta el 10 %.

A continuación, se incluyen en la tabla las principales reacciones adversas en mujeres tratadas con Menotropinas, en los ensayos clínicos, de acuerdo con la clasificación de órganos y a su frecuencia.

Clase de órgano o sistema	Frecuencia	Efecto indeseable
Desordenes del sistema nervioso	Común ( $>1/100$ , y $< 1/10$ )	Cefalea
Desordenes gastrointestinales	Común ( $>1/100$ , y $< 1/10$ )	Dolor abdominal, malestar estomacal, náuseas y vómito
Desordenes del sistema reproductivo y del seno	Común ( $>1/100$ , y $< 1/10$ )	Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), dolor pélvico
Desordenes generales y condiciones del sitio de inyección	Común ( $>1/100$ , y $< 1/10$ )	Dolor y reacciones en el sitio de inyección
Desordenes vasculares	Poco común ( $>1/1000$ , y $< 1/100$ )	Trombosis venosa profunda

Se han notificado síntomas gastrointestinales asociados con SHO tales como distensión y molestia abdominal, náuseas, vómitos y diarrea con Menotropinas en los ensayos clínicos.

Pueden ocurrir como complicaciones raras de SHO, eventos tromboembólicos venosos y torsión ovárica.

Se han notificado casos muy raros de reacciones alérgicas, localizadas o generales, incluyendo reacción anafiláctica tras la inyección de Menotropinas.

**Interacciones:**

No se han realizado estudios de interacción fármaco/fármaco con Gonagam hMG® - HP en humanos.

La hMG - HP se puede administrar conjuntamente con la hCG, en hombres infértiles.

Cuando se usa un agonista de GnRH para desensibilizar la hipófisis, puede ser necesaria una mayor dosis para alcanzar una respuesta folicular adecuada.

Vía de administración: La solución de hMG - HP se debe administrar por vía intramuscular (IM) o por medio de inyección subcutánea (SC).

#### Dosificación y Grupo etario:

Los regímenes de dosificación que a continuación se describen aplican tanto para la administración SC como para la administración IM.

#### Dosificación en mujeres:

– Anovulación: La dosificación de hMG para la estimulación del crecimiento de folículos en mujeres hipo o normogonadotrópicas varía entre cada persona y difiere también intra-individualmente en muchas ocasiones.

Por lo tanto, resulta imposible recomendar un régimen de dosificación uniforme. La dosis es dependiente de la respuesta ovárica y se deberá determinar con base en ultrasonido, la medición de los niveles de estradiol y/o la evaluación clínica de la actividad de los estrógenos.

Si la dosis de hMG es muy alta para la paciente tratada, podría presentarse un crecimiento folicular unilateral o bilateral múltiple.

El objetivo del tratamiento con hMG - HP es inducir la maduración del folículo, a partir del cual se puede liberar luego un ovocito administrando gonadotropina coriónica humana (hCG). El tratamiento con hMG - HP se debe iniciar durante los primeros 7 días del ciclo menstrual.

La terapia se inicia principalmente con una dosis diaria de 75-150 UI de FSH + 75-150 UI de LH. La dosis es aumentada gradualmente hasta que los niveles de estrógenos aumenten. Esta misma dosis efectiva es luego mantenida hasta que se obtengan niveles de estrógenos adecuados para la pre-ovulación.

Si los niveles de estrógenos aumentan muy rápidamente, se deberá reducir la dosis. El tratamiento se deberá discontinuar si no se observa respuesta después de 3 semanas y se deberá iniciar un nuevo ciclo de tratamiento con una dosis inicial más alta.

Cuando se obtenga una respuesta óptima, la administración de hMG - HP se deberá discontinuar e inducir la ovulación uno o dos días después de la última inyección de hMG - HP administrando 5.000 o 10.000 UI de hCG.

Las siguientes se consideran como las condiciones pre-ovulatorias adecuadas:

niveles de estradiol en plasma entre 400 y 800 pg/mL (1.500 – 3.000 pmol/L), excreción total urinaria de estrógenos de 75-150 pg (270-540 nmol)/24 horas y/o evidencia ultrasónica de un folículo dominante con un diámetro de por lo menos 17 mm.

Si los niveles de estrógenos son muy altos, no se deberá administrar hCG debido al riesgo de ovulación múltiple y de síndrome de hiperestimulación ovárica – SHO -.

La dosificación alternativa son tres dosis idénticas de hMG de 225 – 375 UI de FSH + 225 – 375 UI de LH, administradas día de por medio, complementadas con hCG una semana después de la primera dosis.

–Hiperestimulación Ovárica Controlada – HOC - en Técnicas de Reproducción Asistida (TRA), se aplican varios esquemas de administración.

La estimulación del crecimiento de folículos se logra con la administración diaria de 75 – 300 UI de HMG. La hMG es utilizada sola o en combinación con Citrato de Clomifeno o un agonista de la GnRH. El tratamiento se deberá continuar hasta obtener una respuesta adecuada. Uno o dos días después de la inyección final de hMG se deben administrar máximo 10.000 UI de HCG.

La madurez folicular se confirma con la determinación de los niveles de estrógenos, ultrasonido y/o mediante la evaluación clínica de la actividad de los estrógenos. Se recomienda la presencia de por lo menos 3 folículos de más de 17 mm de diámetro, con un nivel de 17-betaestradiol de por lo menos 3.500 pmol/L (920 pg/mL). La maduración final de los folículos se obtiene mediante la administración única de hCG en una dosis de 5.000 a 10.000 UI. 30-40 horas después de la última inyección de hMG - HP no se deberá administrar si no se cumplen los criterios anteriormente mencionados. La ovulación se presenta 32-36 horas después de la inyección de HCG.

### Dosificación en hombres:

La espermatogénesis es estimulada inicialmente con la administración de 1.000 – 33.000 UI de hCG tres veces a la semana, hasta que se alcancen niveles normales de testosterona en suero.

Luego se continúa el tratamiento administrando hMG tres veces a la semana en dosis de 75 – 150 UI de FSH + 75 - 150 UI de LH. Este tratamiento se deberá continuar como mínimo durante 3-4 meses

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 9.1.8.0.N10

### 3.2.3.8 IMMUNOHBS® 1000UI/3mL

Expediente : 20043558  
Radicado : 2017041390 / 2017176505  
Fecha : 01/12/2017  
Interesado : Vitalis S A C I  
Fabricante : Kedrion S.p.A.

Composición: Cada mL contiene 334UI de Inmunoglobulina Humana Anti Hepatitis, Proteínas Humanas 100-180mg de las cuales inmunoglobulina humana no menos del 90%.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: IMMUNOHBs se usa en las siguientes terapias:

- Para prevenir las recaídas de la hepatitis B después del trasplante de hígado debido a insuficiencia hepática causada por hepatitis B.
- para dar rápida disponibilidad de anticuerpos contra el virus de la hepatitis B y, por lo tanto, prevenir la hepatitis B en los siguientes casos:
  - en caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados (es decir, las personas que no están vacunadas contra el virus de la hepatitis B; incluidas las personas que no están completamente vacunadas o cuyo ciclo de vacunación no se conoce);
  - en pacientes en hemodiálisis (es decir, en pacientes con grave insuficiencia renal que requiere una purificación de la sangre a través de un riñón artificial), hasta que la vacunación sea eficaz;
  - en el recién nacido con madre portadora del virus de la hepatitis B;

en sujetos que no han manifestado una respuesta inmunitaria después de la vacunación (es decir, en las personas cuya vacunación no ha sido eficaz) y para los cuales se requiere una prevención permanente por el riesgo persistente de contraer la hepatitis B

**Contraindicaciones:** Si es alérgico (hipersensible) a las inmunoglobulinas humanas o a alguna sustancia contenida en IMMUNOHBS.

Por ejemplo, si usted tiene una deficiencia de inmunoglobulinas A (IgA), puede desarrollar anticuerpos contra la inmunoglobulina A en la sangre. IMMUNOHBS contiene pequeñas cantidades de IgA y, por lo tanto, podrían manifestarse graves reacciones alérgicas.

En este caso el médico debe evaluar el beneficio del tratamiento con IMMUNOHBS contra el riesgo potencial de reacciones alérgicas.

**Precauciones y advertencias:** Prestar particular atención con IMMUNOHBS

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar IMMUNOHBS.

Quien le administra IMMUNOHBS debe asegurarse de que el producto no sea inyectado en un vaso sanguíneo, esto podría provocar una crisis aguda del sistema circulatorio, conocida como shock.

Si usted es portador de HBsAg, no existen ventajas en la administración de este producto.

Son raras las reacciones reales de hipersensibilidad. Raramente, las inmunoglobulinas anti-hepatitis B pueden causar una bajada brusca de presión en la sangre con trastornos respiratorios, desmayos, a veces fiebre y reacciones cutáneas (reacción anafiláctica). Esto puede suceder incluso si usted ha tolerado tratamientos anteriores con inmunoglobulinas.

Si su médico o quien le administra el medicamento, sospechase de una reacción de tipo alérgico o anafiláctico, deberá interrumpir inmediatamente la inyección. En caso de shock, su médico deberá seguir el tratamiento médico estándar para el shock.

El producto contiene 3,9 mg de sodio por ml. Esto debe ser considerado, si usted sigue una dieta baja en sodio, en base a la cantidad total de producto que se le debe administrar.

Cuando los medicamentos son preparados a partir de la sangre o el plasma humano, se adoptan algunas medidas para prevenir la transmisión de infecciones a los pacientes.

Estas medidas incluyen:

- una atenta selección de los donantes de sangre y de plasma para asegurar que los donantes potencialmente infectados sean excluidos;
- el control de cada donación para asegurarse de que no existan agentes infecciosos y/o virus;
- la introducción, durante los procesos de elaboración, de fases capaces de inactivar o eliminar los virus.

A pesar de estas medidas, cuando se administran especialidades medicinales preparadas de sangre o plasma humano, no se puede excluir completamente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto es válido también para los virus u otros tipos de agentes infecciosos, emergentes o desconocidos.

Las medidas adoptadas son consideradas eficaces para los virus con envoltura lipídica como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC) y para el virus sin envoltura lipídica de la hepatitis A (VHA), .

Las medidas adoptadas tienen un efecto limitado frente a los virus sin envoltura lipídica como el parvovirus B19.

Las inmunoglobulinas no han sido asociadas a infecciones de hepatitis A o de parvovirus B19 probablemente porque los anticuerpos contra estas infecciones, que están contenidos en el producto, tienen capacidad de protección.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que usted reciba una dosis de IMMUNOHBs, se registren el nombre y el número de lote, a fin de mantener la trazabilidad del lote utilizado.

Efectos sobre los análisis de sangre

Si debe hacer un análisis de sangre después que se le ha administrado IMMUNOHBs, comuníquelo al enfermero o al médico que usted ha tomado este medicamento.

IMMUNOHBs puede interferir con algunos análisis para los anticuerpos de los glóbulos rojos.

Población pediátrica

No se requieren medidas o controles específicos para la población pediátrica.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Consulte con el médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Embarazo



La seguridad de uso de este producto medicinal durante el embarazo no ha sido establecida mediante estudios clínicos controlados y, por lo tanto, debe ser administrado con cuidado en mujeres embarazadas o madres que amamantan.

La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se deberían manifestar efectos perjudiciales, durante el embarazo, en el feto o en el recién nacido.

#### Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a la transmisión de anticuerpos protectores al recién nacido.

#### Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se deberían manifestar efectos adversos en la fertilidad.

#### Conducción de vehículos y uso de maquinaria

No se han observado efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

#### Reacciones adversas:

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

La siguiente tabla ha sido elaborada en base a la clasificación por órganos y sistemas MedDRA (SOC y nivel de término preferido).

Las frecuencias han sido evaluadas en base a las siguientes convenciones: muy común ( $\geq 1/10$ ); común ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); no común ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); muy raro ( $< 1/10,000$ ), no conocida (la frecuencia no puede ser definida en base a los datos disponibles).

No existen datos relevantes sobre la frecuencia de los efectos adversos obtenidos de estudios clínicos. Se han indicado los siguientes efectos adversos:

<b>Clasificación por órganos y sistemas según MedDRA</b>	<b>Efectos adversos</b>	<b>Frecuencia</b>
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad, shock anafiláctico	No conocida
Patologías del sistema nervioso	Cefalea	No conocida
Patologías cardíacas	Taquicardia	No conocida
Patologías vasculares	Hipotensión	No conocida
Patologías gastrointestinales	Nausea, Vómito	No conocida Muy raro
Patologías de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones cutáneas, Eritema, Picazón	No conocida
Patologías del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo	Artralgia	No conocida
Patologías sistémicas y condiciones relativas al lugar de administración	Fiebre	No conocida
	Malestar, escalofríos	No conocida
	En el lugar de la inyección: dolor	No común
	Tumefacción, eritema, endurecimiento, calor, prurito, erupción cutánea	No conocida

Para mayor información sobre la seguridad relativa a la posible transmisión de infecciones, ver el punto 2 “Qué necesita saber antes de empezar a usar IMMUNOHBS”.

Si un efecto adverso cualquiera empeora, o se observa la manifestación de un efecto adverso no presente en este folio, informe a médico.

#### Población pediátrica

La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas no deberían ser diferentes a las de la población adulta.

Interacciones: Immunohbs no debe ser mezclado con otros productos medicinales.

#### Vacunas compuestas por virus vivos atenuados

Immunohbs puede interferir con el desarrollo de una respuesta inmunitaria a las vacunas a base de virus vivos atenuados, como los del sarampión, la rubeola, la parotiditis y la varicela. La administración de inmunoglobulinas puede alterar la eficacia de estas vacunas por un periodo que puede durar hasta 3 meses.

Después de la administración de Immunohbs debe pasar un intervalo de al menos 3 meses antes de efectuar la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados.

En cambio, después de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados, deberían pasar 3 o 4 semanas antes de administrar las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B. En caso de que sea necesaria antes la administración de inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B, se debe efectuar una nueva vacunación tres meses después de la administración de las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B

Vía de administración: Intramuscular

#### Dosificación y Grupo etario:

##### Dosis

El médico establecerá cuál es la dosis adecuada para usted.

Las dosis generalmente utilizadas son las siguientes:

Para prevenir las recaídas de la hepatitis B después del trasplante de hígado debido a insuficiencia hepática causada por hepatitis B:

#### Adultos

2000 UI cada 15 días.

Para el tratamiento a largo plazo, la dosificación debe tener en cuenta los niveles séricos de anticuerpos anti HBsAg sobre el umbral de 100 UI/l en los pacientes

VHB-ADN negativos y sobre 500 UI/l en los pacientes VHB-ADN positivos. Se debe modificar dicha posología en el tratamiento a largo plazo para garantizar el mantenimiento de los niveles séricos de anticuerpos anti HBsAg sobre el umbral de 100 UI/l en los pacientes VHB-ADN negativos y sobre 500 UI/l en los pacientes VHB-ADN positivos.

Si es apropiado, se debe considerar el uso simultáneo de agentes viroestáticos adecuados como estándar en la profilaxis de las reinfecciones de hepatitis B.

#### Población pediátrica

No existe un uso documentado de IMMUNOHBs en la población pediátrica para la profilaxis de las recaídas de la infección por virus de la hepatitis B después del trasplante de hígado debido a insuficiencia hepática causada por hepatitis B.

Para prevenir la hepatitis B en los siguientes casos:

Prevención de la hepatitis B en caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados:

al menos 500 UI, en base a la intensidad de la exposición, lo antes posible después de la exposición, y preferentemente dentro de las 24-72 - horas siguientes.

Inmunoprofilaxis de la hepatitis B en pacientes en hemodiálisis:

8-12 UI/kg hasta un máximo de 500 UI, cada 2 meses hasta que la vacunación sea eficaz.

Prevención de la hepatitis B en el recién nacido con madre portadora del virus de la hepatitis B, al nacer o lo antes posible después del nacimiento:

30-100 UI/kg. Puede ser necesario repetir la administración de las inmunoglobulinas anti-hepatitis B hasta que la vacunación sea eficaz.

En todas estas situaciones, se recomienda encarecidamente la vacunación contra el virus de la hepatitis B. La primera dosis de la vacuna y las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B pueden ser inyectadas el mismo día, pero en lugares diferentes.

En sujetos que no han manifestado una respuesta inmunitaria después de la vacunación (anticuerpos anti HBs no estimables) y para quienes es necesaria una prevención permanente, se puede considerar la administración de 500 UI en adultos y 8 UI/kg en niños, cada 2 meses; se considera que un título de anticuerpos de protección mínima es 10 mUI/ml.

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. 2017010713 emitido mediante Acta No. 14 de 2017, numeral 3.1.3.4 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
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017041390

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 14 de 2017 SEMPB, numeral 3.1.3.4., 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 mL contiene 334UI de Inmunoglobulina Humana Anti Hepatitis, Proteínas Humanas 100-180mg de las cuales inmunoglobulina humana no menos del 90%.

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable

**Indicaciones:** IMMUNOHBs se usa en las siguientes terapias:

- Para prevenir las recaídas de la hepatitis B después del trasplante de hígado debido a insuficiencia hepática causada por hepatitis B.
- para dar rápida disponibilidad de anticuerpos contra el virus de la hepatitis B y, por lo tanto, prevenir la hepatitis B en los siguientes casos:
  - en caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados (es decir, las personas que no están vacunadas contra el virus de la hepatitis B; incluidas las personas que no están completamente vacunadas o cuyo ciclo de vacunación no se conoce);
  - en pacientes en hemodiálisis (es decir, en pacientes con grave insuficiencia renal que requiere una purificación de la sangre a través de un riñón artificial), hasta que la vacunación sea eficaz;
  - en el recién nacido con madre portadora del virus de la hepatitis B; en sujetos que no han manifestado una respuesta inmunitaria después de la vacunación (es decir, en las personas cuya vacunación no ha sido eficaz) y para los cuales se requiere una prevención permanente por el riesgo persistente de contraer la hepatitis B

**Contraindicaciones:** Si es alérgico (hipersensible) a las inmunoglobulinas humanas o a alguna sustancia contenida en IMMUNOHBS.

Por ejemplo, si usted tiene una deficiencia de inmunoglobulinas A (IgA), puede desarrollar anticuerpos contra la inmunoglobulina A en la sangre. IMMUNOHBS contiene pequeñas cantidades de IgA y, por lo tanto, podrían manifestarse graves reacciones alérgicas.

En este caso el médico debe evaluar el beneficio del tratamiento con IMMUNOHBS contra el riesgo potencial de reacciones alérgicas.

**Trombocitopenia severa y desordenes de la coagulación**

**Precauciones y advertencias:** Prestar particular atención con IMMUNOHBS

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar IMMUNOHBS.

Quien le administra IMMUNOHBS debe asegurarse de que el producto no sea inyectado en un vaso sanguíneo, esto podría provocar una crisis aguda del sistema circulatorio, conocida como shock.

Si usted es portador de HBsAg, no existen ventajas en la administración de este producto.

Son raras las reacciones reales de hipersensibilidad.

Raramente, las inmunoglobulinas anti-hepatitis B pueden causar una bajada brusca de presión en la sangre con trastornos respiratorios, desmayos, a veces fiebre y reacciones cutáneas (reacción anafiláctica). Esto puede suceder incluso si usted ha tolerado tratamientos anteriores con inmunoglobulinas.

Si su médico o quien le administra el medicamento, sospechase de una reacción de tipo alérgico o anafiláctico, deberá interrumpir inmediatamente la inyección. En caso de shock, su médico deberá seguir el tratamiento médico estándar para el shock.

El producto contiene 3,9 mg de sodio por ml. Esto debe ser considerado, si usted sigue una dieta baja en sodio, en base a la cantidad total de producto que se le debe administrar.

Cuando los medicamentos son preparados a partir de la sangre o el plasma humano, se adoptan algunas medidas para prevenir la transmisión de infecciones a los pacientes.

Estas medidas incluyen:

- una atenta selección de los donantes de sangre y de plasma para asegurar que los donantes potencialmente infectados sean excluidos;
- el control de cada donación para asegurarse de que no existan agentes infecciosos y/o virus;
- la introducción, durante los procesos de elaboración, de fases capaces de inactivar o eliminar los virus.

A pesar de estas medidas, cuando se administran especialidades medicinales preparadas de sangre o plasma humano, no se puede excluir completamente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto es válido también para los virus u otros tipos de agentes infecciosos, emergentes o desconocidos.

Las medidas adoptadas son consideradas eficaces para los virus con envoltura lipídica como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC) y para el virus sin envoltura lipídica de la hepatitis A (VHA), .

Las medidas adoptadas tienen un efecto limitado frente a los virus sin envoltura lipídica como el parvovirus B19.

Las inmunoglobulinas no han sido asociadas a infecciones de hepatitis A o de parvovirus B19 probablemente porque los anticuerpos contra estas infecciones, que están contenidos en el producto, tienen capacidad de protección.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que usted reciba una dosis de IMMUNOHBs, se registren el nombre y el número de lote, a fin de mantener la trazabilidad del lote utilizado.

**Efectos sobre los análisis de sangre**

Si debe hacer un análisis de sangre después que se le ha administrado IMMUNOHBs, comuníquelo al enfermero o al médico que usted ha tomado este medicamento.

IMMUNOHBs puede interferir con algunos análisis para los anticuerpos de los glóbulos rojos.

**Población pediátrica**

No se requieren medidas o controles específicos para la población pediátrica.

**Embarazo, lactancia y fertilidad**

Consulte con el médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

#### Embarazo

La seguridad de uso de este producto medicinal durante el embarazo no ha sido establecida mediante estudios clínicos controlados y, por lo tanto, debe ser administrado con cuidado en mujeres embarazadas o madres que amamantan.

La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se deberían manifestar efectos perjudiciales, durante el embarazo, en el feto o en el recién nacido.

#### Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a la transmisión de anticuerpos protectores al recién nacido.

#### Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se deberían manifestar efectos adversos en la fertilidad.

#### Conducción de vehículos y uso de maquinaria

No se han observado efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

#### Reacciones adversas:

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

La siguiente tabla ha sido elaborada en base a la clasificación por órganos y sistemas MedDRA (SOC y nivel de término preferido).

Las frecuencias han sido evaluadas en base a las siguientes convenciones: muy común ( $\geq 1/10$ ); común ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); no común ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); muy raro ( $< 1/10,000$ ), no conocida (la frecuencia no puede ser definida en base a los datos disponibles).

No existen datos relevantes sobre la frecuencia de los efectos adversos obtenidos de estudios clínicos. Se han indicado los siguientes efectos adversos:



<b>Clasificación por órganos y sistemas según MedDRA</b>	<b>Efectos adversos</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>	<b>Hipersensibilidad, shock anafiláctico</b>	<b>No conocida</b>
<b>Patologías del sistema nervioso</b>	<b>Cefalea</b>	<b>No conocida</b>
<b>Patologías cardíacas</b>	<b>Taquicardia</b>	<b>No conocida</b>
<b>Patologías vasculares</b>	<b>Hipotensión</b>	<b>No conocida</b>
<b>Patologías gastrointestinales</b>	<b>Nausea, Vómito</b>	<b>No conocida Muy raro</b>
<b>Patologías de la piel y del tejido subcutáneo</b>	<b>Reacciones cutáneas, Eritema, Picazón</b>	<b>No conocida</b>
<b>Patologías del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo</b>	<b>Artralgia</b>	<b>No conocida</b>
<b>Patologías sistémicas y condiciones relativas al lugar de administración</b>	<b>Fiebre</b>	<b>No conocida</b>
	<b>Malestar, escalofríos</b>	<b>No conocida</b>
	<b>En el lugar de la inyección: dolor</b>	<b>No común</b>
	<b>Tumefacción, eritema, endurecimiento, calor, prurito, erupción cutánea</b>	<b>No conocida</b>

Para mayor información sobre la seguridad relativa a la posible transmisión de infecciones, ver el punto 2 “Qué necesita saber antes de empezar a usar IMMUNOHBS”.

Si un efecto adverso cualquiera empeora, o se observa la manifestación de un efecto adverso no presente en este folio, informe a médico.

#### **Población pediátrica**

La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas no deberían ser diferentes a las de la población adulta.

**Interacciones: Immunohbs no debe ser mezclado con otros productos medicinales.**

#### **Vacunas compuestas por virus vivos atenuados**

Immunohbs puede interferir con el desarrollo de una respuesta inmunitaria a las vacunas a base de virus vivos atenuados, como los del sarampión, la rubeola, la parotiditis y la varicela. La administración de inmunoglobulinas puede alterar la eficacia de estas vacunas por un periodo que puede durar hasta 3 meses.

Después de la administración de Immunohbs debe pasar un intervalo de al menos 3 meses antes de efectuar la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados.

En cambio, después de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados, deberían pasar 3 o 4 semanas antes de administrar las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B. En caso de que sea necesaria antes la administración de inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B, se debe efectuar una nueva vacunación tres meses después de la administración de las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B

**Vía de administración: Intramuscular**

#### **Dosificación y Grupo etario:**

**Dosis**

**El médico establecerá cuál es la dosis adecuada para usted.**

**Las dosis generalmente utilizadas son las siguientes:**

**Para prevenir las recaídas de la hepatitis B después del trasplante de hígado debido a insuficiencia hepática causada por hepatitis B:**

#### **Adultos**

**2000 UI cada 15 días.**

Para el tratamiento a largo plazo, la dosificación debe tener en cuenta los niveles séricos de anticuerpos anti HBsAg sobre el umbral de 100 UI/l en los pacientes VHB-ADN negativos y sobre 500 UI/l en los pacientes VHB-ADN positivos. Se debe modificar dicha posología en el tratamiento a largo plazo para garantizar el mantenimiento de los niveles séricos de anticuerpos anti HBsAg sobre el umbral de 100 UI/l en los pacientes VHB-ADN negativos y sobre 500 UI/l en los pacientes VHB-ADN positivos.

Si es apropiado, se debe considerar el uso simultáneo de agentes viroestáticos adecuados como estándar en la profilaxis de las reinfecciones de hepatitis B.

#### **Población pediátrica**

No existe un uso documentado de IMMUNOHBs en la población pediátrica para la profilaxis de las recaídas de la infección por virus de la hepatitis B después del trasplante de hígado debido a insuficiencia hepática causada por hepatitis B.

**Para prevenir la hepatitis B en los siguientes casos:**

**Prevención de la hepatitis B en caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados:**

al menos 500 UI, en base a la intensidad de la exposición, lo antes posible después de la exposición, y preferentemente dentro de las 24-72 - horas siguientes.

**Inmunoprofilaxis de la hepatitis B en pacientes en hemodiálisis:**

8-12 UI/kg hasta un máximo de 500 UI, cada 2 meses hasta que la vacunación sea eficaz.

**Prevención de la hepatitis B en el recién nacido con madre portadora del virus de la hepatitis B, al nacer o lo antes posible después del nacimiento:**

30-100 UI/kg. Puede ser necesario repetir la administración de las inmunoglobulinas anti-hepatitis B hasta que la vacunación sea eficaz.

En todas estas situaciones, se recomienda encarecidamente la vacunación contra el virus de la hepatitis B. La primera dosis de la vacuna y las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B pueden ser inyectadas el mismo día, pero en lugares diferentes.

En sujetos que no han manifestado una respuesta inmunitaria después de la vacunación (anticuerpos anti HBs no estimables) y para quienes es necesaria una prevención permanente, se puede considerar la administración de 500 UI en adultos y 8 UI/kg en niños, cada 2 meses; se considera que un título de anticuerpos de protección mínima es 10 mUI/ml.

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

**Norma farmacológica: 18.2.0.0.N10**

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante 2017176505 para el producto de la referencia**

### **3.2.3.9 IMMUNOHBS ®**

Expediente : 19990478  
Radicado : 2017042105 / 2017176504  
Fecha : 01/12/2017  
Interesado : Kedrion S.P.A  
Fabricante : Kedrion S.P.A.

Composición: Cada mL contiene 180UI de Inmunoglobulina Humana Anti Hepatitis, Proteínas Humanas 100-180mg de las cuales inmunoglobulina humana no menos del 90%.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: IMMUNOHBS se usa en las siguientes terapias:

- Para prevenir las recaídas de la hepatitis B después del trasplante de hígado debido a insuficiencia hepática causada por hepatitis B.
- para dar rápida disponibilidad de anticuerpos contra el virus de la hepatitis B y, por lo tanto, prevenir la hepatitis B en los siguientes casos:
  - en caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados (es decir, las personas que no están vacunadas contra el virus de la hepatitis B; incluidas las personas que no están completamente vacunadas o cuyo ciclo de vacunación no se conoce);
  - en pacientes en hemodiálisis (es decir, en pacientes con grave insuficiencia renal que requiere una purificación de la sangre a través de un riñón artificial), hasta que la vacunación sea eficaz;
  - en el recién nacido con madre portadora del virus de la hepatitis B; en sujetos que no han manifestado una respuesta inmunitaria después de la vacunación (es decir, en las personas cuya vacunación no ha sido eficaz) y para los cuales se requiere una prevención permanente por el riesgo persistente de contraer la hepatitis B.

Contraindicaciones: Si es alérgico (hipersensible) a las inmunoglobulinas humanas o a alguna sustancia contenida en IMMUNOHBS.

Por ejemplo, si usted tiene una deficiencia de inmunoglobulinas A (IgA), puede desarrollar anticuerpos contra la inmunoglobulina A en la sangre. IMMUNOHBs contiene pequeñas cantidades de IgA y, por lo tanto, podrían manifestarse graves reacciones alérgicas.

En este caso el médico debe evaluar el beneficio del tratamiento con IMMUNOHBs contra el riesgo potencial de reacciones alérgicas

Precauciones y advertencias:

Prestar particular atención con IMMUNOHBs

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar IMMUNOHBs.

Quien le administra IMMUNOHBs debe asegurarse de que el producto no sea inyectado en un vaso sanguíneo, esto podría provocar una crisis aguda del sistema circulatorio, conocida como shock.

Si usted es portador de HBsAg, no existen ventajas en la administración de este producto.

Son raras las reacciones reales de hipersensibilidad.

Raramente, las inmunoglobulinas anti-hepatitis B pueden causar una bajada brusca de presión en la sangre con trastornos respiratorios, desmayos, a veces fiebre y reacciones cutáneas (reacción anafiláctica). Esto puede suceder incluso si usted ha tolerado tratamientos anteriores con inmunoglobulinas.

Si su médico o quien le administra el medicamento, sospechase de una reacción de tipo alérgico o anafiláctico, deberá interrumpir inmediatamente la inyección. En caso de shock, su médico deberá seguir el tratamiento médico estándar para el shock.

El producto contiene 3,9 mg de sodio por ml. Esto debe ser considerado, si usted sigue una dieta baja en sodio, en base a la cantidad total de producto que se le debe administrar.

Cuando los medicamentos son preparados a partir de la sangre o el plasma humano, se adoptan algunas medidas para prevenir la transmisión de infecciones a los pacientes.

Estas medidas incluyen:

- una atenta selección de los donantes de sangre y de plasma para asegurar que los donantes potencialmente infectados sean excluidos;
- el control de cada donación para asegurarse de que no existan agentes infecciosos y/o virus;

- la introducción, durante los procesos de elaboración, de fases capaces de inactivar o eliminar los virus.

A pesar de estas medidas, cuando se administran especialidades medicinales preparadas de sangre o plasma humano, no se puede excluir completamente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto es válido también para los virus u otros tipos de agentes infecciosos, emergentes o desconocidos.

Las medidas adoptadas son consideradas eficaces para los virus con envoltura lipídica como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC) y para el virus sin envoltura lipídica de la hepatitis A (VHA), .

Las medidas adoptadas tienen un efecto limitado frente a los virus sin envoltura lipídica como el parvovirus B19.

Las inmunoglobulinas no han sido asociadas a infecciones de hepatitis A o de parvovirus B19 probablemente porque los anticuerpos contra estas infecciones, que están contenidos en el producto, tienen capacidad de protección.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que usted reciba una dosis de IMMUNOHBs, se registren el nombre y el número de lote, a fin de mantener la trazabilidad del lote utilizado.

#### Efectos sobre los análisis de sangre

Si debe hacer un análisis de sangre después que se le ha administrado IMMUNOHBs, comuníquelo al enfermero o al médico que usted ha tomado este medicamento.

IMMUNOHBs puede interferir con algunos análisis para los anticuerpos de los glóbulos rojos.

#### Población pediátrica

No se requieren medidas o controles específicos para la población pediátrica.

#### Embarazo, lactancia y fertilidad

Consulte con el médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

#### Embarazo

La seguridad de uso de este producto medicinal durante el embarazo no ha sido establecida mediante estudios clínicos controlados y, por lo tanto, debe ser administrado con cuidado en mujeres embarazadas o madres que amamantan.

La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se deberían manifestar efectos perjudiciales, durante el embarazo, en el feto o en el recién nacido.

#### Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a la transmisión de anticuerpos protectores al recién nacido.

#### Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se deberían manifestar efectos adversos en la fertilidad.

#### Conducción de vehículos y uso de maquinaria

No se han observado efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas

#### Reacciones adversas:

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

La siguiente tabla ha sido elaborada en base a la clasificación por órganos y sistemas MedDRA (SOC y nivel de término preferido).

Las frecuencias han sido evaluadas en base a las siguientes convenciones: muy común ( $\geq 1/10$ ); común ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); no común ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); muy raro ( $< 1/10,000$ ), no conocida (la frecuencia no puede ser definida en base a los datos disponibles).

No existen datos relevantes sobre la frecuencia de los efectos adversos obtenidos de estudios clínicos. Se han indicado los siguientes efectos adversos:

<b>Clasificación por órganos y sistemas según MedDRA</b>	<b>Efectos adversos</b>	<b>Frecuencia</b>
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad, shock anafiláctico	No conocida
Patologías del sistema nervioso	Cefalea	No conocida
Patologías cardíacas	Taquicardia	No conocida
Patologías vasculares	Hipotensión	No conocida
Patologías gastrointestinales	Nausea, Vómito	No conocida Muy raro
Patologías de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones cutáneas, Eritema, Picazón	No conocida
Patologías del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo	Artralgia	No conocida
Patologías sistémicas y condiciones relativas al lugar de administración	Fiebre	No conocida
	Malestar, escalofríos	No conocida
	En el lugar de la inyección: dolor	No común
	Tumefacción, eritema, endurecimiento, calor, prurito, erupción cutánea	No conocida



Para mayor información sobre la seguridad relativa a la posible transmisión de infecciones, ver el punto 2 “Qué necesita saber antes de empezar a usar IMMUNOHBs”.

Si un efecto adverso cualquiera empeora, o se observa la manifestación de un efecto adverso no presente en este folio, informe a médico.

#### Población pediátrica

La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas no deberían ser diferentes a las de la población adulta

#### Interacciones:

IMMUNOHBs no debe ser mezclado con otros productos medicinales.

#### Vacunas compuestas por virus vivos atenuados

IMMUNOHBs puede interferir con el desarrollo de una respuesta inmunitaria a las vacunas a base de virus vivos atenuados, como los del sarampión, la rubeola, la parotiditis y la varicela. La administración de inmunoglobulinas puede alterar la eficacia de estas vacunas por un periodo que puede durar hasta 3 meses.

Después de la administración de IMMUNOHBs debe pasar un intervalo de al menos 3 meses antes de efectuar la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados.

En cambio, después de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados, deberían pasar 3 o 4 semanas antes de administrar las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B. En caso de que sea necesaria antes la administración de inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B, se debe efectuar una nueva vacunación tres meses después de la administración de las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B

Vía de administración: Intramuscular

#### Dosificación y Grupo etario:

##### Dosis

El médico establecerá cuál es la dosis adecuada para usted.

Las dosis generalmente utilizadas son las siguientes:

Para prevenir las recaídas de la hepatitis B después del trasplante de hígado debido a insuficiencia hepática causada por hepatitis B:

#### Adultos

2000 UI cada 15 días.

Para el tratamiento a largo plazo, la dosificación debe tener en cuenta los niveles séricos de anticuerpos anti HBsAg sobre el umbral de 100 UI/l en los pacientes VHB-ADN negativos y sobre 500 UI/l en los pacientes VHB-ADN positivos. Se debe modificar dicha posología en el tratamiento a largo plazo para garantizar el mantenimiento de los niveles séricos de anticuerpos anti HBsAg sobre el umbral de 100 UI/l en los pacientes VHB-ADN negativos y sobre 500 UI/l en los pacientes VHB-ADN positivos.

Si es apropiado, se debe considerar el uso simultáneo de agentes viroestáticos adecuados como estándar en la profilaxis de las reinfecciones de hepatitis B.

#### Población pediátrica

No existe un uso documentado de IMMUNOHBs en la población pediátrica para la profilaxis de las recaídas de la infección por virus de la hepatitis B después del trasplante de hígado debido a insuficiencia hepática causada por hepatitis B.

Para prevenir la hepatitis B en los siguientes casos:

Prevención de la hepatitis B en caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados:

al menos 500 UI, en base a la intensidad de la exposición, lo antes posible después de la exposición, y preferentemente dentro de las 24-72 - horas siguientes.

Inmunoprofilaxis de la hepatitis B en pacientes en hemodiálisis:

8-12 UI/kg hasta un máximo de 500 UI, cada 2 meses hasta que la vacunación sea eficaz.

Prevención de la hepatitis B en el recién nacido con madre portadora del virus de la hepatitis B, al nacer o lo antes posible después del nacimiento:

30-100 UI/kg. Puede ser necesario repetir la administración de las inmunoglobulinas anti-hepatitis B hasta que la vacunación sea eficaz.

En todas estas situaciones, se recomienda encarecidamente la vacunación contra el virus de la hepatitis B. La primera dosis de la vacuna y las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B pueden ser inyectadas el mismo día, pero en lugares diferentes.

En sujetos que no han manifestado una respuesta inmunitaria después de la vacunación (anticuerpos anti HBs no estimables) y para quienes es necesaria una prevención permanente, se puede considerar la administración de 500 UI en adultos y 8 UI/kg en niños, cada 2 meses; se considera que un título de anticuerpos de protección mínima es 10 mUI/ml

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. 2017010711 emitido mediante Acta No. 14 de 2017, numeral 3.1.3.3. con el fin de contiuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para continuar con renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017042105

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 14 de 2017 SEMPB, numeral 3.1.3.3., 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 mL contiene 180UI de inmunoglobulina humana anti hepatitis, proteínas humanas 100-180mg de las cuales inmunoglobulina humana no menos del 90%.

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable

**Indicaciones:** IMMUNOHBS se usa en las siguientes terapias:

- Para prevenir las recaídas de la hepatitis B después del trasplante de hígado debido a insuficiencia hepática causada por hepatitis B.
- para dar rápida disponibilidad de anticuerpos contra el virus de la hepatitis B y, por lo tanto, prevenir la hepatitis B en los siguientes casos:
  - en caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados (es decir, las personas que no están vacunadas contra el virus de la hepatitis B; incluidas las personas que no están completamente vacunadas o cuyo ciclo de vacunación no se conoce);
  - en pacientes en hemodiálisis (es decir, en pacientes con grave insuficiencia renal que requiere una purificación de la sangre a través de un riñón artificial), hasta que la vacunación sea eficaz;
  - en el recién nacido con madre portadora del virus de la hepatitis B;

en sujetos que no han manifestado una respuesta inmunitaria después de la vacunación (es decir, en las personas cuya vacunación no ha sido eficaz) y para los cuales se requiere una prevención permanente por el riesgo persistente de contraer la hepatitis B.

**Contraindicaciones:** Si es alérgico (hipersensible) a las inmunoglobulinas humanas o a alguna sustancia contenida en IMMUNOHBs.

Por ejemplo, si usted tiene una deficiencia de inmunoglobulinas A (IgA), puede desarrollar anticuerpos contra la inmunoglobulina A en la sangre. IMMUNOHBs contiene pequeñas cantidades de IgA y, por lo tanto, podrían manifestarse graves reacciones alérgicas.

En este caso el médico debe evaluar el beneficio del tratamiento con IMMUNOHBs contra el riesgo potencial de reacciones alérgicas

**Trombocitopenia severa y desordenes de la coagulación**

**Precauciones y advertencias:**

**Prestar particular atención con IMMUNOHBs**

**Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar IMMUNOHBs.**

**Quien le administra IMMUNOHBs debe asegurarse de que el producto no sea inyectado en un vaso sanguíneo, esto podría provocar una crisis aguda del sistema circulatorio, conocida como shock.**

**Si usted es portador de HBsAg, no existen ventajas en la administración de este producto.**

**Son raras las reacciones reales de hipersensibilidad.**

**Raramente, las inmunoglobulinas anti-hepatitis B pueden causar una bajada brusca de presión en la sangre con trastornos respiratorios, desmayos, a veces fiebre y reacciones cutáneas (reacción anafiláctica). Esto puede suceder incluso si usted ha tolerado tratamientos anteriores con inmunoglobulinas.**

**Si su médico o quien le administra el medicamento, sospechase de una reacción de tipo alérgico o anafiláctico, deberá interrumpir inmediatamente la inyección. En caso de shock, su médico deberá seguir el tratamiento médico estándar para el shock.**

**El producto contiene 3,9 mg de sodio por ml. Esto debe ser considerado, si usted sigue una dieta baja en sodio, en base a la cantidad total de producto que se le debe administrar.**

Cuando los medicamentos son preparados a partir de la sangre o el plasma humano, se adoptan algunas medidas para prevenir la transmisión de infecciones a los pacientes.

Estas medidas incluyen:

- una atenta selección de los donantes de sangre y de plasma para asegurar que los donantes potencialmente infectados sean excluidos;
- el control de cada donación para asegurarse de que no existan agentes infecciosos y/o virus;
- la introducción, durante los procesos de elaboración, de fases capaces de inactivar o eliminar los virus.

A pesar de estas medidas, cuando se administran especialidades medicinales preparadas de sangre o plasma humano, no se puede excluir completamente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto es válido también para los virus u otros tipos de agentes infecciosos, emergentes o desconocidos.

Las medidas adoptadas son consideradas eficaces para los virus con envoltura lipídica como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC) y para el virus sin envoltura lipídica de la hepatitis A (VHA), .

Las medidas adoptadas tienen un efecto limitado frente a los virus sin envoltura lipídica como el parvovirus B19.

Las inmunoglobulinas no han sido asociadas a infecciones de hepatitis A o de parvovirus B19 probablemente porque los anticuerpos contra estas infecciones, que están contenidos en el producto, tienen capacidad de protección.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que usted reciba una dosis de IMMUNOHBs, se registren el nombre y el número de lote, a fin de mantener la trazabilidad del lote utilizado.

**Efectos sobre los análisis de sangre**

Si debe hacer un análisis de sangre después que se le ha administrado IMMUNOHBs, comuníquelo al enfermero o al médico que usted ha tomado este medicamento.

IMMUNOHBs puede interferir con algunos análisis para los anticuerpos de los glóbulos rojos.

**Población pediátrica**

No se requieren medidas o controles específicos para la población pediátrica.

## **Embarazo, lactancia y fertilidad**

**Consulte con el médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.**

### **Embarazo**

**La seguridad de uso de este producto medicinal durante el embarazo no ha sido establecida mediante estudios clínicos controlados y, por lo tanto, debe ser administrado con cuidado en mujeres embarazadas o madres que amamantan.**

**La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se deberían manifestar efectos perjudiciales, durante el embarazo, en el feto o en el recién nacido.**

### **Lactancia**

**Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a la transmisión de anticuerpos protectores al recién nacido.**

### **Fertilidad**

**La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se deberían manifestar efectos adversos en la fertilidad.**

### **Conducción de vehículos y uso de maquinaria**

**No se han observado efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas**

### **Reacciones adversas:**

**Al igual que todos los medicamentos, IMMUNOHBs puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.**

**La siguiente tabla ha sido elaborada en base a la clasificación por órganos y sistemas MedDRA (SOC y nivel de término preferido).**

**Las frecuencias han sido evaluadas en base a las siguientes convenciones: muy común ( $\geq 1/10$ ); común ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); no común ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); muy raro ( $< 1/10,000$ ), no conocida (la frecuencia no puede ser definida en base a los datos disponibles).**

**No existen datos relevantes sobre la frecuencia de los efectos adversos obtenidos de estudios clínicos. Se han indicado los siguientes efectos adversos:**

<b>Clasificación por órganos y sistemas según MedDRA</b>	<b>Efectos adversos</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>	<b>Hipersensibilidad, shock anafiláctico</b>	<b>No conocida</b>
<b>Patologías del sistema nervioso</b>	<b>Cefalea</b>	<b>No conocida</b>
<b>Patologías cardíacas</b>	<b>Taquicardia</b>	<b>No conocida</b>
<b>Patologías vasculares</b>	<b>Hipotensión</b>	<b>No conocida</b>
<b>Patologías gastrointestinales</b>	<b>Nausea, Vómito</b>	<b>No conocida Muy raro</b>
<b>Patologías de la piel y del tejido subcutáneo</b>	<b>Reacciones cutáneas, Eritema, Picazón</b>	<b>No conocida</b>
<b>Patologías del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo</b>	<b>Artralgia</b>	<b>No conocida</b>
<b>Patologías sistémicas y condiciones relativas al lugar de administración</b>	<b>Fiebre</b>	<b>No conocida</b>
	<b>Malestar, escalofríos</b>	<b>No conocida</b>
	<b>En el lugar de la inyección: dolor</b>	<b>No común</b>
	<b>Tumefacción, eritema, endurecimiento, calor, prurito, erupción cutánea</b>	<b>No conocida</b>

Para mayor información sobre la seguridad relativa a la posible transmisión de infecciones, ver el punto 2 “Qué necesita saber antes de empezar a usar IMMUNOHBs”.

Si un efecto adverso cualquiera empeora, o se observa la manifestación de un efecto adverso no presente en este folio, informe a médico.

#### **Población pediátrica**

La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas no deberían ser diferentes a las de la población adulta

#### **Interacciones:**

**IMMUNOHBs no debe ser mezclado con otros productos medicinales.**

#### **Vacunas compuestas por virus vivos atenuados**

**IMMUNOHBs puede interferir con el desarrollo de una respuesta inmunitaria a las vacunas a base de virus vivos atenuados, como los del sarampión, la rubeola, la parotiditis y la varicela. La administración de inmunoglobulinas puede alterar la eficacia de estas vacunas por un periodo que puede durar hasta 3 meses.**

**Después de la administración de IMMUNOHBs debe pasar un intervalo de al menos 3 meses antes de efectuar la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados.**

**En cambio, después de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados, deberían pasar 3 o 4 semanas antes de administrar las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B. En caso de que sea necesaria antes la administración de inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B, se debe efectuar una nueva vacunación tres meses después de la administración de las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B**

**Vía de administración: Intramuscular**

#### **Dosificación y Grupo etario:**

**Dosis**

**El médico establecerá cuál es la dosis adecuada para usted.**

**Las dosis generalmente utilizadas son las siguientes:**

**Para prevenir las recaídas de la hepatitis B después del trasplante de hígado debido a insuficiencia hepática causada por hepatitis B:**

#### **Adultos**



2000 UI cada 15 días.

Para el tratamiento a largo plazo, la dosificación debe tener en cuenta los niveles séricos de anticuerpos anti HBsAg sobre el umbral de 100 UI/l en los pacientes VHB-ADN negativos y sobre 500 UI/l en los pacientes VHB-ADN positivos. Se debe modificar dicha posología en el tratamiento a largo plazo para garantizar el mantenimiento de los niveles séricos de anticuerpos anti HBsAg sobre el umbral de 100 UI/l en los pacientes VHB-ADN negativos y sobre 500 UI/l en los pacientes VHB-ADN positivos.

Si es apropiado, se debe considerar el uso simultáneo de agentes viroestáticos adecuados como estándar en la profilaxis de las reinfecciones de hepatitis B.

#### Población pediátrica

No existe un uso documentado de IMMUNOHBs en la población pediátrica para la profilaxis de las recaídas de la infección por virus de la hepatitis B después del trasplante de hígado debido a insuficiencia hepática causada por hepatitis B.

Para prevenir la hepatitis B en los siguientes casos:

**Prevención de la hepatitis B en caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados:**

al menos 500 UI, en base a la intensidad de la exposición, lo antes posible después de la exposición, y preferentemente dentro de las 24-72 - horas siguientes.

**Inmunoprofilaxis de la hepatitis B en pacientes en hemodiálisis:**

8-12 UI/kg hasta un máximo de 500 UI, cada 2 meses hasta que la vacunación sea eficaz.

**Prevención de la hepatitis B en el recién nacido con madre portadora del virus de la hepatitis B, al nacer o lo antes posible después del nacimiento:**

30-100 UI/kg. Puede ser necesario repetir la administración de las inmunoglobulinas anti-hepatitis B hasta que la vacunación sea eficaz.

En todas estas situaciones, se recomienda encarecidamente la vacunación contra el virus de la hepatitis B. La primera dosis de la vacuna y las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B pueden ser inyectadas el mismo día, pero en lugares diferentes.

En sujetos que no han manifestado una respuesta inmunitaria después de la vacunación (anticuerpos anti HBs no estimables) y para quienes es

necesaria una prevención permanente, se puede considerar la administración de 500 UI en adultos y 8 UI/kg en niños, cada 2 meses; se considera que un título de anticuerpos de protección mínima es 10 mUI/ml

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. 2017176504

### 3.2.3.10 VENBIG

Expediente : 19989409  
Radicado : 2017041409 / 2017177099  
Fecha : 04/12/2017  
Interesado : Vitalis S A C I  
Fabricante : Kedrion S.p.A.

Composición: Cada mL contiene 50mg de proteínas de plasma humana que contienen al menos 95% de inmunoglobulina humana con anticuerpos antihepatitis B no menos de 50 U.I.

Forma farmacéutica: Polvo y disolvente para solución para infusión

Indicaciones:

Este medicamento pertenece a un grupo farmacoterapéutico denominado sueros inmunes e inmunoglobulinas.

VENBIG es una solución de inmunoglobulinas (proteínas que tienen la función de anticuerpos) humanas anti hepatitis B para uso endovenoso y se usa en las siguientes terapias:

- Para prevenir las recaídas de la hepatitis B después del trasplante de hígado debido a insuficiencia hepática causada por el virus de la hepatitis B en combinación con la terapia antiviral.
- Para dar rápida disponibilidad de anticuerpos contra el virus de la hepatitis B:

- en caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados (incluidas las personas que no están completamente vacunadas o cuyo ciclo de vacunación no se conoce);
- en pacientes en hemodiálisis, siempre que la vacunación no haya sido eficaz;
- en el recién nacido con madre portadora del virus de la hepatitis B;

en sujetos que no han manifestado una respuesta inmunitaria después de la vacunación (anticuerpos anti-hepatitis B no estimables) y para los cuales se requiere una prevención permanente por el riesgo persistente de contraer la hepatitis B.

**Contraindicaciones:** No use Venbig:

Si es alérgico a la inmunoglobulina humana o a cualquier otro de los componentes de este medicamento.

**Precauciones y advertencias:**

Consulte a su médico, antes de empezar a usar VENBIG.

La oclusión de un vaso sanguíneo (trombosis) se ha asociado con la administración de inmunoglobulinas normales para uso endovenoso. Por lo tanto, el médico debe actuar con especial atención en la administración de este medicamento si usted presenta factores de riesgo trombótico.

Los niveles de anticuerpos anti-HBs presentes en su sangre deben ser controlados regularmente.

El médico debe respetar estrictamente la velocidad de infusión recomendada en el punto 3 “Cómo usar VENBIG”; esta condición es fundamental ya que algunas reacciones adversas graves al medicamento pueden ser asociadas a la velocidad de infusión. Además, usted debe estar bajo control y observación adecuados durante todo el periodo de infusión, a fin de detectar la manifestación de cualquier síntoma.

En caso de reacciones adversas, su médico puede decidir si reducir la velocidad de infusión o detener la misma. Además, su médico decidirá el tipo de tratamiento requerido de acuerdo con la naturaleza y la gravedad del efecto adverso.

VENBIG contiene pequeñas cantidades de IgA. Si usted tiene una deficiencia de IgA, podría estar a riesgo de desarrollar potencialmente anticuerpos anti-IgA y podría desarrollar reacciones anafilácticas después de la administración de componentes de la sangre con IgA. Su médico debe evaluar el beneficio del tratamiento con VENBIG contra el riesgo potencial de reacciones de hipersensibilidad.

Raramente, las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B pueden causar una reducción de la presión arterial con reacción anafiláctica, incluso en el caso de que usted haya tolerado tratamientos previos con inmunoglobulinas humanas.

Si sufre de insuficiencia renal, su médico debe considerar la interrupción del tratamiento con Ig EV. También cuando los casos de disfunción renal y de insuficiencia renal han sido asociados al uso de muchos productos autorizados a base de Ig EV que contienen diversos excipientes como la sacarosa, la glucosa y la maltosa; los excipientes que contienen sacarosa como estabilizante,

representan un altísimo porcentaje del número total. En los pacientes con riesgo por insuficiencia renal aguda o por reacciones adversas tromboembólicas, los productos a base de Ig EV deben ser administrados a la velocidad más baja de infusión y dosis practicables.

La sospecha de reacciones de tipo alérgico o anafiláctico determina la inmediata interrupción de la inyección. En caso de shock, se debe aplicar el tratamiento médico estándar para el shock.

Informe a su médico si al menos una de esas condiciones arriba mencionadas se aplica a usted. Su médico prestará particular atención al prescribirle y administrarle VENBIG.

Después de la terapia con inmunoglobulinas humanas para uso endovenoso, se puede desarrollar anemia hemolítica debido al aumento de captación de glóbulos rojos. Durante el tratamiento con Ig EV, usted será monitorizado para detectar signos clínicos y síntomas de hemólisis.

#### Análisis de sangre

VENBIG puede interferir con algunos análisis de sangre debido al aumento temporal de diversos anticuerpos que, después de la infusión de inmunoglobulinas se transmiten pasivamente a la sangre; este aumento de anticuerpos puede hacer que algunos análisis de sangre tengan un resultado que podría no ser correcto. La transmisión pasiva de anticuerpos contra los antígenos eritrocitarios, por ej. A, B, D (que determinan el grupo sanguíneo), puede interferir con algunas pruebas serológicas para la detección de los anticuerpos de los glóbulos rojos, por ejemplo la prueba directa de la antiglobulina (prueba de Coombs).

#### Seguridad viral

Cuando los medicamentos son preparados a partir de la sangre o el plasma humano, se adoptan algunas medidas para prevenir la transmisión de infecciones a los pacientes. Estas medidas incluyen:

- una atenta selección de los donantes de sangre y de plasma para asegurar que los donantes potencialmente infectados sean excluidos;
- el control de cada donación y pool de plasma para asegurarse de que no existan agentes infecciosos y/o virus;
- la introducción, durante los procesos de elaboración, de fases capaces de inactivar o eliminar los virus.

A pesar de estas medidas, cuando se administran especialidades medicinales preparadas de sangre o plasma humano, no se puede excluir completamente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto es válido también para los virus u otros tipos de agentes infecciosos, emergentes o desconocidos.

Las medidas adoptadas son consideradas eficaces para los virus con envoltura lipídica como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC) y para el virus sin envoltura lipídica de la hepatitis A (VHA).

Las medidas adoptadas tienen un efecto limitado frente a los virus sin envoltura lipídica como el parvovirus B19.

Las inmunoglobulinas no han sido asociadas a infecciones de hepatitis A o de parvovirus B19 probablemente porque los anticuerpos contra estas infecciones, que están contenidos en el producto, tienen capacidad de protección.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que usted reciba una dosis de VENBIG, se registren el nombre y el número de lote del producto, a fin de mantener la trazabilidad del lote utilizado.

#### Niños

No se requieren medidas o monitorizaciones específicas.

#### Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, o en periodo de lactancia, consulte con su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

En las mujeres embarazadas y en las madres que están amamantando, se debe usar VENBIG con cuidado.

La seguridad de uso de este producto medicinal durante el embarazo no ha sido establecida mediante estudios clínicos controlados. La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se deberían manifestar efectos perjudiciales, durante el embarazo, en el feto o en el recién nacido.

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a la transmisión de anticuerpos protectores al recién nacido.

La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se deberían manifestar efectos adversos en la fertilidad.

#### Conducción de vehículos y uso de maquinaria

VENBIG no altera o altera ligeramente la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

VENBIG contiene sodio y sacarosa

Este medicamento contiene 3,6 mg de sodio por ml (3.565 mg/ml). Esto debe ser considerado, si usted sigue una dieta de sodio controlado, en base a la cantidad total de producto que se le debe administrar.

El medicamento contiene hasta 92 mg de sacarosa por ml (91,9 mg/ml). Tener en cuenta en pacientes con riesgo de insuficiencia renal aguda.

#### Reacciones adversas:

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

Si observa uno de los siguientes efectos adversos, consulte inmediatamente con el médico o contacte con el hospital más cercano:

- Reacción alérgica (hipersensibilidad). Este efecto adverso en algunos casos puede desarrollar una reacción alérgica aguda (shock anafiláctico).
- Insuficiencia renal aguda

#### Otros efectos adversos:

- Dolor de cabeza
- Latido cardiaco acelerado (taquicardia)
- Disminución de la presión sanguínea (hipotensión)
- Náusea
- Vómito
- Reacciones cutáneas, rubefacción (eritema), picazón, prurito
- Dolor en las articulaciones (artralgia)
- Fiebre
- Malestar
- Escalofríos

En cuanto al riesgo relativo a los agentes transmisibles, ver la sección 2 "Qué necesita saber antes de empezar a usar VENBIG".

#### Otros efectos adversos en niños

No hay datos específicos disponibles en la población pediátrica.

#### Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte con su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Si usa más VENBIG del que debe

No se conocen los efectos de la sobredosis.

#### Interacciones:

Informe al médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento.

Las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B para uso endovenoso no deben ser mezcladas con otros productos medicinales.

Vacunas compuestas por virus vivos atenuados VENBIG puede interferir con el desarrollo de una respuesta inmunitaria a las vacunas a base de virus vivos atenuados, como los del sarampión, la rubeola, la parotiditis y la varicela. La administración de inmunoglobulinas puede alterar la eficacia de estas vacunas por un periodo que puede durar hasta 3 meses. Después de la administración de VENBIG debe pasar un intervalo de al menos 3 meses antes de efectuar la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados.

Las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B deben ser administradas 3 o 4 semanas después de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados; en caso de que la administración de inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B sea necesaria antes, se debe efectuar una nueva vacunación tres meses después de la administración de las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B.

Vía de administración:  
Infusión intravenosa

Dosificación y Grupo etario: Venbig puede ser administrado solo en hospitales, clínicas y sanatorios por parte de médicos u operadores sanitarios.

La dosificación y el esquema de tratamiento dependen de la indicación; el médico establecerá la dosis y el tratamiento adaptado para usted.

Al comenzar la infusión, usted recibirá Venbig a la velocidad mínima de infusión. Si tolera bien la velocidad aplicada, su médico podrá aumentar gradualmente la velocidad de infusión.

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. 2017010712 itido mediante Acta No. 14 de 2017, numeral 3.1.3.5 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

- Inserto allegado mediante radicado No. 2017041409

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta argumentos al concepto emitido mediante Acta No. 14 de 2017 SEMPB, numeral 3.1.3.5., 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:

**Composición:** Cada mL contiene 50mg de proteínas de plasma humana que contienen al menos 95% de inmunoglobulina humana con anticuerpos antihepatitis B no menos de 50 U.I.

**Forma farmacéutica:** Polvo y disolvente para solución para infusión

**Indicaciones:**

Este medicamento pertenece a un grupo farmacoterapéutico denominado sueros inmunes e inmunoglobulinas.

VENBIG es una solución de inmunoglobulinas (proteínas que tienen la función de anticuerpos) humanas anti hepatitis B para uso endovenoso y se usa en las siguientes terapias:

- Para prevenir las recaídas de la hepatitis B después del trasplante de hígado debido a insuficiencia hepática causada por el virus de la hepatitis B en combinación con la terapia antiviral.
- Para dar rápida disponibilidad de anticuerpos contra el virus de la hepatitis B:
  - en caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados (incluidas las personas que no están completamente vacunadas o cuyo ciclo de vacunación no se conoce);
  - en pacientes en hemodiálisis, siempre que la vacunación no haya sido eficaz;
  - en el recién nacido con madre portadora del virus de la hepatitis B; en sujetos que no han manifestado una respuesta inmunitaria después de la vacunación (anticuerpos anti-hepatitis B no estimables) y para los cuales se requiere una prevención permanente por el riesgo persistente de contraer la hepatitis B.

**Contraindicaciones:** No use Venbig:

Si es alérgico a la inmunoglobulina humana o a cualquier otro de los componentes de este medicamento.



### Precauciones y advertencias:

Consulte a su médico, antes de empezar a usar VENBIG.

La oclusión de un vaso sanguíneo (trombosis) se ha asociado con la administración de inmunoglobulinas normales para uso endovenoso. Por lo tanto, el médico debe actuar con especial atención en la administración de este medicamento si usted presenta factores de riesgo trombótico.

Los niveles de anticuerpos anti-HBs presentes en su sangre deben ser controlados regularmente.

El médico debe respetar estrictamente la velocidad de infusión recomendada en el punto 3 “Cómo usar VENBIG”; esta condición es fundamental ya que algunas reacciones adversas graves al medicamento pueden ser asociadas a la velocidad de infusión. Además, usted debe estar bajo control y observación adecuados durante todo el periodo de infusión, a fin de detectar la manifestación de cualquier síntoma.

En caso de reacciones adversas, su médico puede decidir si reducir la velocidad de infusión o detener la misma. Además, su médico decidirá el tipo de tratamiento requerido de acuerdo con la naturaleza y la gravedad del efecto adverso.

VENBIG contiene pequeñas cantidades de IgA. Si usted tiene una deficiencia de IgA, podría estar a riesgo de desarrollar potencialmente anticuerpos anti-IgA y podría desarrollar reacciones anafilácticas después de la administración de componentes de la sangre con IgA. Su médico debe evaluar el beneficio del tratamiento con VENBIG contra el riesgo potencial de reacciones de hipersensibilidad.

Raramente, las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B pueden causar una reducción de la presión arterial con reacción anafiláctica, incluso en el caso de que usted haya tolerado tratamientos previos con inmunoglobulinas humanas.

Si sufre de insuficiencia renal, su médico debe considerar la interrupción del tratamiento con Ig EV. También cuando los casos de disfunción renal y de insuficiencia renal han sido asociados al uso de muchos productos autorizados a base de Ig EV que contienen diversos excipientes como la sacarosa, la glucosa y la maltosa; los excipientes que contienen sacarosa como estabilizante, representan un altísimo porcentaje del número total. En los pacientes con riesgo por insuficiencia renal aguda o por reacciones adversas tromboembólicas, los productos a base de Ig EV deben ser administrados a la velocidad más baja de infusión y dosis practicables.

La sospecha de reacciones de tipo alérgico o anafiláctico determina la inmediata interrupción de la inyección. En caso de shock, se debe aplicar el tratamiento médico estándar para el shock.

Informe a su médico si al menos una de esas condiciones arriba mencionadas se aplica a usted. Su médico prestará particular atención al prescribirle y administrarle VENBIG.

Después de la terapia con inmunoglobulinas humanas para uso endovenoso, se puede desarrollar anemia hemolítica debido al aumento de captación de glóbulos rojos. Durante el tratamiento con Ig EV, usted será monitorizado para detectar signos clínicos y síntomas de hemólisis.

### Análisis de sangre

VENBIG puede interferir con algunos análisis de sangre debido al aumento temporal de diversos anticuerpos que, después de la infusión de inmunoglobulinas se transmiten pasivamente a la sangre; este aumento de anticuerpos puede hacer que algunos análisis de sangre tengan un resultado que podría no ser correcto. La transmisión pasiva de anticuerpos contra los antígenos eritrocitarios, por ej. A, B, D (que determinan el grupo sanguíneo), puede interferir con algunas pruebas serológicas para la detección de los anticuerpos de los glóbulos rojos, por ejemplo la prueba directa de la antiglobulina (prueba de Coombs).

### Seguridad viral

Cuando los medicamentos son preparados a partir de la sangre o el plasma humano, se adoptan algunas medidas para prevenir la transmisión de infecciones a los pacientes. Estas medidas incluyen:

- una atenta selección de los donantes de sangre y de plasma para asegurar que los donantes potencialmente infectados sean excluidos;
- el control de cada donación y pool de plasma para asegurarse de que no existan agentes infecciosos y/o virus;
- la introducción, durante los procesos de elaboración, de fases capaces de inactivar o eliminar los virus.

A pesar de estas medidas, cuando se administran especialidades medicinales preparadas de sangre o plasma humano, no se puede excluir completamente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto es válido también para los virus u otros tipos de agentes infecciosos, emergentes o desconocidos.

Las medidas adoptadas son consideradas eficaces para los virus con envoltura lipídica como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el virus

de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC) y para el virus sin envoltura lipídica de la hepatitis A (VHA).

Las medidas adoptadas tienen un efecto limitado frente a los virus sin envoltura lipídica como el parvovirus B19.

Las inmunoglobulinas no han sido asociadas a infecciones de hepatitis A o de parvovirus B19 probablemente porque los anticuerpos contra estas infecciones, que están contenidos en el producto, tienen capacidad de protección.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que usted reciba una dosis de VENBIG, se registren el nombre y el número de lote del producto, a fin de mantener la trazabilidad del lote utilizado.

#### Niños

No se requieren medidas o monitorizaciones específicas.

#### Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, o en periodo de lactancia, consulte con su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

En las mujeres embarazadas y en las madres que están amamantando, se debe usar VENBIG con cuidado.

La seguridad de uso de este producto medicinal durante el embarazo no ha sido establecida mediante estudios clínicos controlados. La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se deberían manifestar efectos perjudiciales, durante el embarazo, en el feto o en el recién nacido.

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a la transmisión de anticuerpos protectores al recién nacido.

La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se deberían manifestar efectos adversos en la fertilidad.

#### Conducción de vehículos y uso de maquinaria

VENBIG no altera o altera ligeramente la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

**VENBIG contiene sodio y sacarosa**

Este medicamento contiene 3,6 mg de sodio por ml (3.565 mg/ml). Esto debe ser considerado, si usted sigue una dieta de sodio controlado, en base a la cantidad total de producto que se le debe administrar.

El medicamento contiene hasta 92 mg de sacarosa por ml (91,9 mg/ml). Tener en cuenta en pacientes con riesgo de insuficiencia renal aguda.

#### Reacciones adversas:

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

Si observa uno de los siguientes efectos adversos, consulte inmediatamente con el médico o contacte con el hospital más cercano:

- Reacción alérgica (hipersensibilidad). Este efecto adverso en algunos casos puede desarrollar una reacción alérgica aguda (shock anafiláctico).
- Insuficiencia renal aguda

#### Otros efectos adversos:

- Dolor de cabeza
- Latido cardiaco acelerado (taquicardia)
- Disminución de la presión sanguínea (hipotensión)
- Náusea
- Vómito
- Reacciones cutáneas, rubefacción (eritema), picazón, prurito
- Dolor en las articulaciones (artralgia)
- Fiebre
- Malestar
- Escalofríos

En cuanto al riesgo relativo a los agentes transmisibles, ver la sección 2 "Qué necesita saber antes de empezar a usar VENBIG".

#### Otros efectos adversos en niños

No hay datos específicos disponibles en la población pediátrica.

#### Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte con su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

#### Si usa más VENBIG del que debe

No se conocen los efectos de la sobredosis.

#### Interacciones:

**Informe al médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento.**

**Las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B para uso endovenoso no deben ser mezcladas con otros productos medicinales.**

**Vacunas compuestas por virus vivos atenuados**  
**VENBIG puede interferir con el desarrollo de una respuesta inmunitaria a las vacunas a base de virus vivos atenuados, como los del sarampión, la rubeola, la parotiditis y la varicela. La administración de inmunoglobulinas puede alterar la eficacia de estas vacunas por un periodo que puede durar hasta 3 meses. Después de la administración de VENBIG debe pasar un intervalo de al menos 3 meses antes de efectuar la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados.**

**Las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B deben ser administradas 3 o 4 semanas después de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados; en caso de que la administración de inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B sea necesaria antes, se debe efectuar una nueva vacunación tres meses después de la administración de las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B.**

**Vía de administración:**  
**Infusión intravenosa**

**Dosificación y Grupo etario: Venbig puede ser administrado solo en hospitales, clínicas y sanatorios por parte de médicos u operadores sanitarios.**

**La dosificación y el esquema de tratamiento dependen de la indicación; el médico establecerá la dosis y el tratamiento adaptado para usted.**

**Al comenzar la infusión, usted recibirá Venbig a la velocidad mínima de infusión. Si tolera bien la velocidad aplicada, su médico podrá aumentar gradualmente la velocidad de infusión.**

**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. 2017177099 para el producto de la referencia.**

### 3.2.3.11 JINTROPIN AQ 30UI/3ML/10MG JINTROPIN AQ 15 UI / 5 MG / 3 ML CARTUCHO

Expediente : 20040448  
Radicado : 2017037885 / 2017176503  
Fecha : 01/12/2017  
Interesado : Laboratorios Delta S.A.S.  
Fabricante : Genesciences Pharmaceuticas Co

#### Composición:

Cada 3 mL contiene 10mg de Hormona de Crecimiento Humano Recombinante  
Cada 3 mL contiene 5mg de Hormona de Crecimiento Humano Recombinante

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Pacientes pediátricos: la somatropina está indicada en el tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos que muestran falta de crecimiento debido a una secreción inadecuada de la hormona de crecimiento endógena normal. 2. La somatropina está indicada para el tratamiento de estatura corta asociada al síndrome de turner en pacientes cuyas epífisis no están cerradas. 3. Pacientes adultos: la somatropina está indicada como sustitución de las hormonas de crecimiento endógenas en adultos con pronunciada deficiencia de dichas hormonas. 4. La somatropina también está indicada en el tratamiento de retardo del crecimiento en pre-púberes con insuficiencia renal crónica. 5. La somatropina también está indicada en el tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos nacidos con baja talla para su edad gestacional (sus siglas sga) que han fallado en manifestar su crecimiento compensatorio a la edad.

Contraindicaciones: No debe ser usado en individuos con fusión epifisiaria o epífisis cerrada. No debe ser usado cuando existe cualquier evidencia de actividad tumoral lesiones intracraneales debe ser inactiva y terapia anti-tumoral completada antes del inicio de la terapia, el uso del producto debe discontinuarse en caso que exista evidencia de crecimiento de tumores. Podría inducir la resistencia a la insulina y subsecuentemente los pacientes deben ser observados por síntomas de intolerancia a la glucosa. Debe tomarse cuidado especial con dosis de glucocorticoides cuando es administrada a paciente con coexistente deficiencia de acth. Hígado: puede ocurrir incremento de got, gpt y alp. Sistema digestivo: puede ocurrir, náuseas, vómitos y dolor abdominal. Sistema óseo y muscular: puede existir malformación espinal, parálisis periódicas. Otros: sensación de quemazón y dolor en la zona de la inyección, edema, dolor de cabeza, la pérdida de pannículos adiposus, puede ocurrir un incremento de glóbulos blancos, ácidos grasos libre y un incremento en fosfato sérico.

#### Precauciones y advertencias:

El diagnóstico de confirmación es necesario antes de iniciar el tratamiento. La terapia con jintropin aq debe ser prescrita directamente por médicos cualificados. En los pacientes con diabetes mellitus, la dosis de insulina puede exigir un ajuste por los médicos antes del tratamiento jintropin aq. La terapia simultánea con glucocorticoides inhibe el efecto promotor del crecimiento de jintropin aq. Los pacientes con deficiencia de acth deben tener cuidadosamente su dosis ajustada de reemplazo de glucocorticoides para evitar un efecto inhibitor sobre el crecimiento. Puede desarrollarse hipotiroidismo durante la terapia con jintropin aq en muy pocos pacientes, el cual debe ser corregido con prontitud para evitar que se vea comprometido el efecto terapéutico de jintropin aq. Por lo tanto, la función tiroidea deben ser controlada periódicamente durante la administración de jintropin aq, y el reemplazo de la hormona tiroidea se debe iniciar si es necesario. Puede ocurrir deslizamiento de la epífisis femoral en pacientes con trastornos endocrinos (incluyendo ghd). Se debe realizar una evaluación cuidadosa si esto ocurre durante el tratamiento jintropin aq. Algunas veces jintropin aq puede reducir la sensibilidad a la insulina. Los pacientes deben ser estrechamente monitoreados para la prueba de intolerancia a la glucosa. El tratamiento con insulina puede ser necesario si la glucosa en sangre supera 10 mmol/l durante el tratamiento. Si la glucosa en sangre no pueden ser controlada con una dosis de insulina que exceda 150 iu/día, interrumpa el tratamiento jintropin aq. El sitio de la inyección debe ser variado para evitar lipoatrofia. En los atletas deben administrar con precaución jintropin aq. Jintropin no debe utilizarse en pacientes con hipersensibilidad conocida a la tetraciclina

#### Reacciones adversas:

- Jintropin AQ® puede causar hiperglicemia temporal, la cual regresa a la normalidad después de discontinuar el tratamiento.
- En ensayos clínicos en niños de corta estatura, se han notado efectos secundarios en aproximadamente el 1% de los sujetos. Los efectos más comunes son respuesta local temporal en los sitios de la inyección (tales como dolor, entumecimiento, enrojecimiento e hinchazón y etc.) y síntomas de retención de fluido (tales como edema periférico, artralgia, y mialgia). Estos efectos secundarios tienen un inicio precoz tras iniciar la terapia, pero con una reducción en la incidencia y la prevalencia en el tiempo que rara vez influyen en las actividades diarias.
- Durante el tratamiento a largo plazo con Jintropin AQ®, unos pocos pacientes pueden desarrollar anticuerpos a las proteínas. La afinidad de los anticuerpos es usualmente baja, y no tiene significancia clínica exacta. Sin embargo, si no se observa el efecto de crecimiento esperado, hay una posibilidad de la formación de anticuerpos se presente en el cuerpo. Si la afinidad excede 2 mg / L, este podría interferir con el tratamiento.

#### Interacciones:

El tratamiento simultáneo con glucocorticoides puede inhibir el efecto de Jintropin AQ®. En general, la dosis de glucocorticoides no puede exceder de 10-15mg CORT/m<sup>2</sup> de superficie. La tasa de crecimiento puede ser mayor por la combinación con otras asociaciones no esteroides andrógenos.

#### Vía de administración: Subcutánea

**Dosificación y Grupo etario:** La dosis de administración debe ser individual para cada paciente, y la misma debe ser recomendada solo por el médico tratante. Para el efecto de promover el crecimiento en los niños, la dosis recomendada es 0.1-0.15UI/kg/día, una vez al día, en inyección subcutánea. El período de tratamiento es de 3 meses a 3 años, o de acuerdo a lo prescrito por el médico. La dosis puede exigir un ajuste individual de la terapia. En general, se inicia con dosis pequeñas, por ejemplo, 0.5UI (0.17mg) / día hasta dosis de 0.02UI/kg/día, que es igual a 0.007mg/kg/día, después de 1-2 meses de tratamiento, la dosis puede ser modulada gradualmente a 0.04UI/kg/día, que es igual a 0.013mg/kg/día

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: N/A

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017010714 emitido mediante Acta No. 3.1.3.2, 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. 2017176503

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 14 de 2017 SEMPB, numeral 3.1.3.2., 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:



**Indicaciones:** Pacientes pediátricos: la somatropina está indicada en el tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos que muestran falta de crecimiento debido a una secreción inadecuada de la hormona de crecimiento endógena normal. 2. la somatropina está indicada para el tratamiento de estatura corta asociada al síndrome de turner en pacientes cuyas epífisis no están cerradas. 3. pacientes adultos: la somatropina está indicada como sustitución de las hormonas de crecimiento endógenas en adultos con pronunciada deficiencia de dichas hormonas. 4. la somatropina también está indicada en el tratamiento de retardo del crecimiento en pre-púberes con insuficiencia renal crónica. 5. la somatropina también está indicada en el tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos nacidos con baja talla para su edad gestacional (sus siglas SGA) que han fallado en manifestar su crecimiento compensatorio a la edad.

**Contraindicaciones:** No debe ser usado en individuos con fusión epifisiaria o epífisis cerrada. No debe ser usado cuando existe cualquier evidencia de actividad tumoral lesiones intracraneales debe ser inactiva y terapia anti-tumoral completada antes del inicio de la terapia, el uso del producto debe discontinuarse en caso que exista evidencia de crecimiento de tumores. Podría inducir la resistencia a la insulina y subsecuentemente los pacientes deben ser observados por síntomas de intolerancia a la glucosa. Debe tomarse cuidado especial con dosis de glucocorticoides cuando es administrada a paciente con coexistente deficiencia de acth. Hígado: puede ocurrir incremento de GOT, GPT y ALP. Sistema digestivo: puede ocurrir, náuseas, vómitos y dolor abdominal. Sistema óseo y muscular: puede existir malformación espinal, parálisis periódicas. otros: sensación de quemazón y dolor en la zona de la inyección, edema, dolor de cabeza, la pérdida de pannículos adiposus, puede ocurrir un incremento de glóbulos blancos, ácidos grasos libre y un incremento en fosfato sérico.

#### **Precauciones y advertencias:**

El diagnóstico de confirmación es necesario antes de iniciar el tratamiento. La terapia con Jintropin AQ debe ser prescrita directamente por médicos cualificados. En los pacientes con diabetes mellitus, la dosis de insulina puede exigir un ajuste por los médicos antes del tratamiento Jintropin AQ. La terapia simultánea con glucocorticoides inhibe el efecto promotor del crecimiento de Jintropin AQ. Los pacientes con deficiencia de acth deben tener cuidadosamente su dosis ajustada de reemplazo de glucocorticoides para evitar un efecto inhibitorio sobre el crecimiento. Puede desarrollarse hipotiroidismo durante la terapia con Jintropin AQ en muy pocos pacientes, el cual debe ser corregido con prontitud para evitar que se vea comprometido el efecto terapéutico de Jintropin AQ. Por lo tanto, la función

tiroidea deben ser controlada periódicamente durante la administración de Jintropin aq, y el reemplazo de la hormona tiroidea se debe iniciar si es necesario. Puede ocurrir deslizamiento de la epífisis femoral en pacientes con trastornos endocrinos (incluyendo ghd). Se debe realizar una evaluación cuidadosa si esto ocurre durante el tratamiento Jintropin AQ. Algunas veces Jintropin aq puede reducir la sensibilidad a la insulina. Los pacientes deben ser estrechamente monitoreados para la prueba de intolerancia a la glucosa. El tratamiento con insulina puede ser necesario si la glucosa en sangre supera 10 mmol/l durante el tratamiento. Si la glucosa en sangre no puede ser controlada con una dosis de insulina que exceda 150 iu/día, interrumpa el tratamiento Jintropin AQ. El sitio de la inyección debe ser variado para evitar lipoatrofia. En los atletas deben administrar con precaución Jintropin AQ. Jintropin no debe utilizarse en pacientes con hipersensibilidad conocida a la tetraciclina

#### Reacciones adversas:

Jintropin AQ® puede causar hiperglicemia temporal, la cual regresa a la normalidad después de discontinuar el tratamiento.

En ensayos clínicos en niños de corta estatura, se han notado efectos secundarios en aproximadamente el 1% de los sujetos. Los efectos más comunes son respuesta local temporal en los sitios de la inyección (tales como dolor, entumecimiento, enrojecimiento e hinchazón y etc.) y síntomas de retención de fluido (tales como edema periférico, artralgia, y mialgia). Estos efectos secundarios tienen un inicio precoz tras iniciar la terapia, pero con una reducción en la incidencia y la prevalencia en el tiempo que rara vez influyen en las actividades diarias.

Durante el tratamiento a largo plazo con Jintropin AQ®, unos pocos pacientes pueden desarrollar anticuerpos a las proteínas. La afinidad de los anticuerpos es usualmente baja, y no tiene significancia clínica exacta. Sin embargo, si no se observa el efecto de crecimiento esperado, hay una posibilidad de la formación de anticuerpos se presente en el cuerpo. Si la afinidad excede 2 mg / L, este podría interferir con el tratamiento.

**Interacciones:** El tratamiento simultáneo con glucocorticoides puede inhibir el efecto de Jintropin AQ®. En general, la dosis de glucocorticoides no puede exceder de 10-15mg CORT/m<sup>2</sup> de superficie. La tasa de crecimiento puede ser mayor por la combinación con otras asociaciones no esteroides andrógenos.

**Vía de administración: Subcutánea**

**Dosificación y grupo etario:** La dosis de administración debe ser individual para cada paciente, y la misma debe ser recomendada solo por el médico tratante.

Para el efecto de promover el crecimiento en los niños, la dosis recomendada es 0.1-0.15UI/kg/día, una vez al día, en inyección subcutánea. El período de tratamiento es de 3 meses a 3 años, o de acuerdo a lo prescrito por el médico.

La dosis puede exigir un ajuste individual de la terapia. En general, se inicia con dosis pequeñas, por ejemplo, 0.5UI (0.17mg) / día hasta dosis de 0.02UI/kg/día, que es igual a 0.007mg/kg/día, después de 1-2 meses de tratamiento, la dosis puede ser modulada gradualmente a 0.04UI/kg/día, que es igual a 0.013mg/kg/día.

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

**Norma farmacológica: 9.1.9.0.N10**

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 2017176503.**

### **3.2.3.12 VACUNA CONTRA LA HEPATITIS B**

Expediente : 20130313  
Radicado : 2017098748 / 2017177101  
Fecha : 04/12/2017  
Interesado : Laboratorios Delta S.A.S.  
Fabricante : Biological E LTD

**Composición:**

Cada mL contiene 20 mcg de HBsAg Purificado

Cada mL contiene 10 mcg de HBsAg Purificado

**Forma farmacéutica:** Suspensión estéril para inyección

**Indicaciones:** Inmunización de personas expuestas a la infección causada por el virus de Hepatitis B y sus sub – tipos comunes. También puede ser suministrada a pacientes infectados con virus de Hepatitis C y D, para protegerlos en contra de la co- infección con Hepatitis B. se recomienda principalmente para neonatos, infantes y adultos jóvenes, no solo para la prevención de la enfermedad, sino

también para protegerlos del probable estado portador inducido por virus de la hepatitis b, cirrosis y carcinoma – hepatocelular. Además de varios grupos de individuos que se listan a continuación, la inmunización de VACUNA CONTRA LA HEPATITIS B es un requerimiento esencial:

- Cuidado personal
- Pacientes propensos a infección causada por transfusiones de sangre inapropiadas o sin análisis de escaneo viral
- Pacientes hemofílico o con hemodiálisis
- Viajeros a áreas endémicas
- Personas en contacto con parejas sexuales infectadas
- Residentes en áreas endémicas
- Drogadictos
- Personal y residentes de hogares comunitarios y hostales
- Contactos de los hogares de personas con infección aguda o crónica del virus de Hepatitis B
- Infantes nacidos de madres portadoras del virus de hepatitis B
- Receptores de trasplantes de órganos
- Otros: policías, fuerzas armadas, y demás personal reglamentado

**Contraindicaciones:** Vacuna contra la hepatitis B generalmente se tolera bien. Sin embargo la vacuna no debe ser administrada o repetida a personas que se sepa son hipersensibles a cualquiera de los componentes de la vacuna. Se debe evitar la inmunización durante enfermedades febriles severas

#### Precauciones y advertencias:

Se sugiere que los médicos se cercioren del estado de hipersensibilidad antes de la inmunización del sujeto. En general, es conocido que los productos biológicos causan reacciones ocasionalmente. Medicamentos simpaticomiméticos como la adrenalina pueden estar fácilmente disponibles en caso de reacciones anafilácticas raras causadas por la vacuna.

Antes de su uso, vacuna contra la hepatitis B debe ser bien agitada para obtener una suspensión uniforme. La vacuna se debe inspeccionar visualmente, para detectar la presencia de cualquier material extraño o de otra coloración, antes de su administración. Si existe alguna duda, no se debe usar el contenido del vial.

**NOTA:** debido al largo periodo de incubación para que se manifiesten los síntomas del virus de la Hepatitis B, algunos sujetos pueden recibir la vacuna, mientras que la infección permanece sin síntomas. En tales casos, la vacuna puede no prevenir el inicio de la hepatitis causado por el virus de Hepatitis B. no prevendrá la hepatitis causada por otros virus tales como la hepatitis A, hepatitis C y hepatitis D y otros agentes que se conocen que infectan el hígado.

**Embarazo y lactancia:** la vacunación de rutina de las mujeres embarazadas con la vacuna recombinante de Hepatitis B no se recomienda, debido a los datos inadecuados relacionados con su efecto en el feto. No se ha registrado contraindicación para el uso de la vacuna en madres lactantes. Sin embargo, la decisión de inmunizar mujeres embarazadas y lactantes, se puede tener en cuenta por el médico en el contexto de la evaluación del caso específico y los factores de alto riesgo

**Reacciones adversas:**

Vacuna contra la hepatitis B se ha probado para baja reactogenicidad y es bien tolerado. Ensayos abiertos y comparativos no mostraron reacciones adversas de estas vacunas. Se puede observar inflamación en el sitio de la inyección o una reacción febril en algunos sujetos. En casos raros de hipersensibilidad post vacuna, los síntomas comunes que se reconocen rápidamente por el médico son: mareo, dolor de cabeza, náusea, dolor abdominal, salpullido, pruritos, urticaria, artralgia, mialgias, y síntomas asociados y efectos secundarios similares.

**Interacciones:** Ninguna conocida

**Vía de administración:** Intramuscular

**Dosificación y Grupo etario:**

Como se indica en la composición, la dosis de adultos se formula para adultos y niños por encima de los 10 años de edad. La dosis pediátrica se recomienda para neonatos, infantes y niños de hasta 10 años de edad.

**Programa de Inmunización:**

**A. Programa de Inmunización Primaria:**

Las siguientes son recomendadas como Programa Primario (Guías IAP) para una inmunización de rutina.

EDAD	Programa – 1 (IAP & OMS)	Programa – 2 (IAP & OMS)	Programa – 3 (IAP)
Nacimiento	NA*	1 <sup>ra</sup> dosis **	Al nacimiento - 1 <sup>ra</sup> dosis **
6 semanas	1 <sup>ra</sup> dosis	2 <sup>da</sup> dosis	2 <sup>da</sup> dosis
10 semanas	2 <sup>da</sup> dosis	NA*	3 <sup>er</sup> dosis
14 semanas	3 <sup>er</sup> dosis	3 <sup>er</sup> dosis	-----
Refuerzo	No son recomendadas dosis de refuerzo		

\* No aplica; \*\* SE DEBE USAR vacuna monovalente de hepatitis B para la dosis de nacimiento.

Para prevenir la transmisión de HBV de madre a hijo, la primera dosis de la vacuna de Hepatitis B, necesita ser suministrada lo antes posible después del nacimiento

(Preferiblemente dentro de 24 horas). Esta debe ser seguida por una segunda y tercer dosis en el momento de la primera y tercera vacunación de difteria – tétano – pertussis (DPT).

Se puede obtener una inmunidad temporal usando inmuno globulina de hepatitis B (HBIG) para la post – exposición profiláctica. Como una regla, el HBIG se debe utilizar como un adjunto a la vacuna de la hepatitis B cuando se suministra en el nacimiento, pero usando un sitio diferente de inyección. Sin embargo, el recién nacido a término, la protección en contra de la infección adquirida prenatalmente lograda por medio de la vacunación inmediata (<24 horas) de hepatitis B no se mejora significativamente por medio de la adición de HBIG.

### B. programa para Infantes Pre término

EDAD	Programa – 1 (IAP & OMS)
Nacimiento	1 <sup>ra</sup> dosis**
6 semanas	2 <sup>da</sup> dosis
10 semanas	3 <sup>er</sup> dosis
14 semanas	4 <sup>ta</sup> dosis

**\*\*SE DEBE USAR** la Vacuna monovalente de Hepatitis B para la dosis de nacimiento

Alternativamente, para los infantes pre término, para prevenir la transmisión perinatal, se debe usar un programa con cuatro dosis; si el peso al nacer es < 2000 gramos, la dosis de la vacuna al nacimiento no debe ser contada como primera dosis, y se deben suministrar tres dosis adicionales. Estas dosis se pueden suministrar como vacuna monovalente o como una combinación (por ejemplo, con DPT y/o Hib) después de los programas comúnmente usados para las vacunas DPT. Estos programas prevendrán la mayoría de las infecciones adquiridas perinatalmente.

Dosis de refuerzo:

En individuos inmuno competentes la vacuna de Hepatitis B induce una memoria inmunológica efectiva que dura toda la vida y protege en contra de enfermedades agudas sintomáticas y el desarrollo de infecciones crónicas en la exposición al virus. Los refuerzos de la vacuna de hepatitis B son, por lo tanto, no necesarias bajo las circunstancias actuales.

Vacunación de recuperación:

La vacunación de recuperación con la vacuna Hepatitis B de grupos de mayor edad, incluyendo adolescentes y adultos, se debe considerar solamente si se puede asegurar la continuidad del programa de vacunación del infante. Si una proporción mayor de infecciones crónicas se puede adquirir entre los niños

mayores, adolescentes y adultos; se puede considerar la inmunización de recuperación para estos grupos.

#### C. Programa para Niños Mayores y Adultos:

Para niños mayores y adultos, el programa preferido es 0, 1, y 6 meses, siendo 0 la fecha elegida para la primera dosis.

#### D. Inmunización en Situaciones especiales:

##### 1) Individuos Inmuno comprometidos

Se recomienda (por el Comité de Prevención de Practicas de Inmunización – ACIP) que los adultos infectados con VIH reciban la vacuna de la Hepatitis B (3 dosis). Las enfermedades inmuno supresoras tales como la infección avanzada de VIH, enfermedad de hígado crónica, falla renal crónica y diabetes, están asociadas con una inmunogenicidad reducida de la vacuna.

##### 2) Individuos sin respuesta

Las personas sin respuesta a la primera serie de hepatitis B (concentración de suero anti – HBsAg menor de 10ml U/L), pueden requerir una re vacunación de una cuarta o quinta dosis o una nueva inmunización completa a discreción del médico.

##### 3) Interacciones con otras vacunas y otras formas de interacciones

La vacuna de Hepatitis B se puede administrar de una manera segura y eficaz al mismo tiempo con vacunas de BCG, DPT, sarampión, polio (OPV o IPV), Haemophilus influenzae tipo b, o fiebre amarilla, que son extensivamente usadas en el Programa Expandido de Inmunización (EPI), a nivel mundial o con el suplemento de vitamina A. si la vacuna de Hepatitis B es administrada al mismo tiempo con las otras vacunas, se debe administrar en un sitio diferente. No se deben mezclar en el vial o jeringa con ninguna otra vacuna a menos que esté autorizado para uso como un producto combinado (por ejemplo, DPT Hep B/ DPT Hep B – Hib)

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. 2017013405 emitido mediante Acta No. 02 de 2017, numeral 3.2.2.5 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
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017098748

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.5., 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:

**Composición:**

Cada mL contiene 20 mcg de antígeno de superficie del virus de hepatitis B HBsAg Purificado

Cada mL contiene 10 mcg de antígeno de superficie del virus de hepatitis B HBsAg Purificado

**Forma farmacéutica:** Suspensión estéril para inyección

**Indicaciones:** Inmunización de personas expuestas a la infección causada por el virus de Hepatitis B y sus sub – tipos comunes. También puede ser suministrada a pacientes infectados con virus de Hepatitis C y D, para protegerlos en contra de la co- infección con Hepatitis B. se recomienda principalmente para neonatos, infantes y adultos jóvenes, no solo para la prevención de la enfermedad, sino también para protegerlos del probable estado portador inducido por virus de la hepatitis b, cirrosis y carcinoma – hepatocelular. Además de varios grupos de individuos que se listan a continuación, la inmunización de VACUNA CONTRA LA HEPATITIS B es un requerimiento esencial:

- Cuidado personal
- Pacientes propensos a infección causada por transfusiones de sangre inapropiadas o sin análisis de escaneo viral
- Pacientes hemofílico o con hemodiálisis
- Viajeros a áreas endémicas
- Personas en contacto con parejas sexuales infectadas
- Residentes en áreas endémicas
- Drogadictos
- Personal y residentes de hogares comunitarios y hostales
- Contactos de los hogares de personas con infección aguda o crónica del virus de Hepatitis B
- Infantes nacidos de madres portadoras del virus de hepatitis B



- **Receptores de trasplantes de órganos**
- **Otros: policías, fuerzas armadas, y demás personal reglamentado**

**Contraindicaciones:** Vacuna contra la hepatitis B generalmente se tolera bien. Sin embargo la vacuna no debe ser administrada o repetida a personas que se sepa son hipersensibles a cualquiera de los componentes de la vacuna. Se debe evitar la inmunización durante enfermedades febriles severas

**Precauciones y advertencias:**

Se sugiere que los médicos se cercioren del estado de hipersensibilidad antes de la inmunización del sujeto. En general, es conocido que los productos biológicos causan reacciones ocasionalmente. Medicamentos simpaticomiméticos como la adrenalina pueden estar fácilmente disponibles en caso de reacciones anafilácticas raras causadas por la vacuna.

Antes de su uso, vacuna contra la hepatitis B debe ser bien agitada para obtener una suspensión uniforme. La vacuna se debe inspeccionar visualmente, para detectar la presencia de cualquier material extraño o de otra coloración, antes de su administración. Si existe alguna duda, no se debe usar el contenido del vial.

**NOTA:** debido al largo periodo de incubación para que se manifiesten los síntomas del virus de la Hepatitis B, algunos sujetos pueden recibir la vacuna, mientras que la infección permanece sin síntomas. En tales casos, la vacuna puede no prevenir el inicio de la hepatitis causado por el virus de Hepatitis B. no prevendrá la hepatitis causada por otros virus tales como la hepatitis A, hepatitis C y hepatitis D y otros agentes que se conocen que infectan el hígado.

**Embarazo y lactancia:** la vacunación de rutina de las mujeres embarazadas con la vacuna recombinante de Hepatitis B no se recomienda, debido a los datos inadecuados relacionados con su efecto en el feto. No se ha registrado contraindicación para el uso de la vacuna en madres lactantes. Sin embargo, la decisión de inmunizar mujeres embarazadas y lactantes, se puede tener en cuenta por el médico en el contexto de la evaluación del caso específico y los factores de alto riesgo

**Reacciones adversas:**

Vacuna contra la hepatitis B se ha probado para baja reatogenicidad y es bien tolerado. Ensayos abiertos y comparativos no mostraron reacciones adversas de estas vacunas. Se puede observar inflamación en el sitio der la inyección o una reacción febril en algunos sujetos. En casos raros de

hipersensibilidad post vacuna, los síntomas comunes que se reconocen rápidamente por el médico son: mareo, dolor de cabeza, náusea, dolor abdominal, salpullido, pruritos, urticaria, artralgia, mialgias, y síntomas asociados y efectos secundarios similares.

**Interacciones:** Ninguna conocida

**Vía de administración:** Intramuscular

**Dosificación y Grupo etario:**

Como se indica en la composición, la dosis de adultos se formula para adultos y niños por encima de los 10 años de edad. La dosis pediátrica se recomienda para neonatos, infantes y niños de hasta 10 años de edad.

**Programa de Inmunización:**

**A. Programa de Inmunización Primaria:**

Las siguientes son recomendadas como Programa Primario (Guías IAP) para una inmunización de rutina.

EDAD	Programa – 1 (IAP & OMS)	Programa – 2 (IAP & OMS)	Programa – 3 (IAP)
Nacimiento	NA*	1 <sup>ra</sup> dosis **	Al nacimiento - 1 <sup>ra</sup> dosis **
6 semanas	1 <sup>ra</sup> dosis	2 <sup>da</sup> dosis	2 <sup>da</sup> dosis
10 semanas	2 <sup>da</sup> dosis	NA*	3 <sup>er</sup> dosis
14 semanas	3 <sup>er</sup> dosis	3 <sup>er</sup> dosis	-----
Refuerzo	No son recomendadas dosis de refuerzo		

\* No aplica; \*\* SE DEBE USAR vacuna monovalente de hepatitis B para la dosis de nacimiento.

Para prevenir la transmisión de HBV de madre a hijo, la primera dosis de la vacuna de Hepatitis B, necesita ser suministrada lo antes posible después del nacimiento (Preferiblemente dentro de 24 horas). Esta debe ser seguida por una segunda y tercer dosis en el momento de la primera y tercera vacunación de difteria – tétano – pertussis (DPT).

Se puede obtener una inmunidad temporal usando inmuno globulina de hepatitis B (HBIG) para la post – exposición profiláctica. Como una regla, el HBIG se debe utilizar como un adjunto a la vacuna de la hepatitis B cuando se suministra en el nacimiento, pero usando un sitio diferente de inyección. Sin embargo, el recién nacido a término, la protección en contra de la infección adquirida prenatalmente lograda por medio de la vacunación inmediata (<24 horas) de hepatitis B no se mejora significativamente por medio de la adición de HBIG.

## B. programa para Infantes Pre término

EDAD	Programa – 1 (IAP & OMS)
Nacimiento	1 <sup>ra</sup> dosis**
6 semanas	2 <sup>da</sup> dosis
10 semanas	3 <sup>er</sup> dosis
14 semanas	4 <sup>ta</sup> dosis

**\*\*SE DEBE USAR la Vacuna monovalente de Hepatitis B para la dosis de nacimiento**

Alternativamente, para los infantes pre término, para prevenir la transmisión perinatal, se debe usar un programa con cuatro dosis; si el peso al nacer es < 2000 gramos, la dosis de la vacuna al nacimiento no debe ser contada como primera dosis, y se deben suministrar tres dosis adicionales. Estas dosis se pueden suministrar como vacuna monovalente o como una combinación (por ejemplo, con DPT y/o Hib) después de los programas comúnmente usados para las vacunas DPT. Estos programas prevendrán la mayoría de las infecciones adquiridas perinatalmente.

**Dosis de refuerzo:**

En individuos inmuno competentes la vacuna de Hepatitis B induce una memoria inmunológica efectiva que dura toda la vida y protege en contra de enfermedades agudas sintomáticas y el desarrollo de infecciones crónicas en la exposición al virus. Los refuerzos de la vacuna de hepatitis B son, por lo tanto, no necesarias bajo las circunstancias actuales.

**Vacunación de recuperación:**

La vacunación de recuperación con la vacuna Hepatitis B de grupos de mayor edad, incluyendo adolescentes y adultos, se debe considerar solamente si se puede asegurar la continuidad del programa de vacunación del infante. Si una proporción mayor de infecciones crónicas se puede adquirir entre los niños mayores, adolescentes y adultos; se puede considerar la inmunización de recuperación para estos grupos.

**C. Programa para Niños Mayores y Adultos:**

Para niños mayores y adultos, el programa preferido es 0, 1, y 6 meses, siendo 0 la fecha elegida para la primera dosis.

**D. Inmunización en Situaciones especiales:**

**1) Individuos Inmuno comprometidos**

Se recomienda (por el Comité de Prevención de Practicas de Inmunización – ACIP) que los adultos infectados con VIH reciban la vacuna de la Hepatitis B (3 dosis). Las enfermedades inmuno supresoras tales como la infección

avanzada de VIH, enfermedad de hígado crónica, falla renal crónica y diabetes, están asociadas con una inmunogenicidad reducida de la vacuna.

## 2) Individuos sin respuesta

Las personas sin respuesta a la primera serie de hepatitis B (concentración de suero anti – HBsAg menor de 10ml U/L), pueden requerir una re vacunación de una cuarta o quinta dosis o una nueva inmunización completa a discreción del médico.

## 3) Interacciones con otras vacunas y otras formas de interacciones

La vacuna de Hepatitis B se puede administrar de una manera segura y eficaz al mismo tiempo con vacunas de BCG, DPT, sarampión, polio (OPV o IPV), Haemophilus influenzae tipo b, o fiebre amarilla, que son extensivamente usadas en el Programa Expandido de Inmunización (EPI), a nivel mundial o con el suplemento de vitamina A. si la vacuna de Hepatitis B es administrada al mismo tiempo con las otras vacunas, se debe administrar en un sitio diferente. No se deben mezclar en el vial o jeringa con ninguna otra vacuna a menos que esté autorizado para uso como un producto combinado (por ejemplo, DPT Hep B/ DPT Hep B – Hib)

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

**Norma farmacológica: 18.1.1.0.N10**

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 2017098748

### 3.2.3.13 KIDROLASE ®

Expediente : 61142

Radicado : 2017088494 / 2017176626

Fecha : 04/12/2017

Interesado : Industrial Farmacéutica Unión De Vértices De Tecnofarma S.A

Fabricante : Cenexi laboratories Thissen S.A

Composición: Cada frasco vial contiene 10000 U.I de L -asparaginasa

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones: Leucemia aguda linfoblástica y mieloblastica , meningitis leucémicas linfoma no hodgkin

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a la asparaginasa o a uno de sus ingredientes, insuficiencia hepática y pancreática, mujeres en embarazo o en periodo de lactancia, fenitoina en caso de tratamiento de profilaxis, vacuna contra la fiebre amarilla, diabéticos insulino-dependientes, edema de quincke, depresión de la médula ósea

**Precauciones y advertencias:** Diabetes insulina-dependiente, este tratamiento puede exacerbar la diabetes.

- Debe instituirse profilaxis con corticoides 24 a 48 horas antes de iniciar el tratamiento de reinducción para prevenir la aparición de reacciones alérgicas.
- Los parámetros de coagulación (por lo menos aPTT, tiempo de coagulación RPTT, y niveles de fibrinógeno y antitrombina 111) deben evaluarse antes de iniciar el tratamiento y antes de cada inyección de Kidrolase®. Se debe indicar terapia de reemplazo si los niveles de fibrinógeno caen por debajo de 1g/l o si la AT 111 es inferior al 60%.

Si los niveles de fibrinógeno y AT 111 no pudieran recuperarse, interrumpir temporalmente el tratamiento y sólo reinstituirlo una vez que los datos de laboratorio hayan retornado a los valores normales.

- La función hepática y el recuento sanguíneo deben controlarse regularmente durante todo el tratamiento.
- Los niveles de glucosa y amilasa deben evaluarse a lo largo del tratamiento. Si hubiera aumento del nivel sérico de amilasa, suspender el tratamiento.
- La citolisis causa hiperuricemia, que debe ser controlada y -si fuera posible- prevenida

**Reacciones adversas:** Hipersensibilidad. Este es el efecto no deseado más común. La mayoría de las veces son reacciones del tipo urticaria edema de laringe, broncoespasmo o hipotensión, o hasta en algunos casos anafilaxis. Ante su aparición, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente y definitivamente.

**Inhibición de síntesis de proteínas**

**Trastornos en la coagulación.** Entre ellos prolongación del tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina con hipofibrinogenemia, y disminución de antitrombina 111, plasminógeno y otros factores (VII, IX, X y VIII). Estos trastornos pueden ocasionar complicaciones hemorrágicas o trombóticas.

- Hipoalbuminemia.
- Disminución del nivel sérico de insulina, con Hiperglucemia.
- Inhibición de la actividad de la proteinlipasa:  
Aumento de triglicéridos y colesterol séricos.

- Disminución de la concentración cerebral de L- asparagina o L-glutamina que produce hiperamonemia con signos clínicos de encefalopatía metabólica, tales como trastornos de la conciencia, con confusión estupor o coma en algunos pacientes.

\* Otras reacciones

- Pancreatitis aguda, inclusive con casos fatales.
- Daño hepático colestático o hepatocelular, con o sin esteatosis.
- Vómitos y náuseas.
- Amenorrea, azoospermia

Interacciones: Para todos los agentes citotóxicos

- Anticoagulantes orales: estos son usados a menudo en pacientes con tumores debido al riesgo incrementado de trombosis. Debido a que cada paciente puede presentar diferencias considerables en la coagulación y debido a que puede haber interacciones entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia anticancerosa, el RIN (Razón Internacional Normalizada) debe ser controlado más frecuentemente en las personas tratadas con estos medicamentos.

\* Asociaciones contraindicadas

Fenitoína en tratamiento de profilaxis (interacción descrita con doxorubicina, daunorubicina, carboplatino, cisplatino, carmustina, vincristina, vinblastina, bleomicina, metotrexato): riesgo de convulsiones debido a que el agente citotóxico disminuye la absorción gastrointestinal de fenitoína o toxicidad incrementada o disminución de eficacia ya que la fenitoína aumenta el metabolismo hepático de la L-asparaginasa.

- Vacuna contra la fiebre amarilla: riesgo de infección generalizada fatal.
- Vacuna contra la fiebre amarilla: riesgo de infección generalizada fatal.

\* Asociaciones desaconsejadas

- Vacunas vivas atenuadas (excepto para fiebre amarilla): riesgo de infección generalizada potencialmente fatal. El riesgo es mayor en los pacientes cuyos sistemas inmunitarios hayan estado comprometidos por la enfermedad subyacente. Siempre que sea posible, usar vacunas inactivadas (poliomielitis).

Combinaciones que requieren precaución al usarlas:

- Fenitoína, en pacientes previamente tratados con quimioterapia (interacción descrita con doxorubicina, daunorubicina, carboplatino, cisplatino, carmustina, vincristina, vinblastina, bleomicina, y metotrexato): riesgo de convulsiones ya que el agente citotóxico disminuye la absorción gastrointestinal de fenitoína. Temporalmente no administrar un anticonvulsivante benzodiacepínico.

\* Combinaciones a tener en cuenta:

- Ciclosporina y, por extrapolación, sirolimus, tacrolimus (interacción descrita con doxorubicina y etopósido) acción inmunosupresora excesiva, con riesgo de linfoproliferación.

Embarazo y lactancia: Contraindicado

Empleo en insuficientes hepáticos

Vía de administración: Intravenosa, Intratecal, Intramuscular

Dosificación y Grupo etario: El producto se reconstituye con 2,5 ml de agua para inyectable.

Una vez preparada la solución (producto reconstituido), ésta puede ser conservada hasta 24 horas, entre +2 e y +8 C.

- Vías I.V. (en solución isotónica de glucosa o de cloruro de sodio) o I.M.: 500 a 1.000 UI/kg/día en niños o 7.500 a 10.000 UI/m<sup>2</sup>/día en adultos.
- Régimen de inducción: todos los días, durante 6 a 21 días.
- Terapia de mantenimiento: 1 a 2 veces por semana.
- Ciclo de reinducción: todos los días, durante 5 a 15 días.
- Vía intratecal: 50 a 100 UI/kg/inyección.
- Instrucciones de uso y manipulación

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. 2017013226 emitido mediante Acta No. 02 de 2017, numeral 3.2.3.1 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para continuar con la proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2017 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 frasco vial contiene 10000 U.I de L -asparaginasa

**Forma farmacéutica:** Polvo liofilizado

**Indicaciones:** Leucemia aguda linfoblástica y mieloblastica , meningitis leucémicas linfoma no hodgkin

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a la asparaginasa o a uno de sus ingredientes, insuficiencia hepática y pancreática, mujeres en embarazo o en periodo de lactancia, fenitoina en caso de tratamiento de profilaxis, vacuna contra la fiebre amarilla, diabéticos insulino dependientes, edema de quincke, depresión de la medula osea

**Precauciones y advertencias:** Diabetes insulina-dependiente, este tratamiento puede exacerbar la diabetes.

- Debe instituirse profilaxis con corticoides 24 a 48 horas antes de iniciar el tratamiento de reinducción para prevenir la aparición de reacciones alérgicas.
- Los parámetros de coagulación (por lo menos aPTT, tiempo de coagulación RPTT, y niveles de fibrinógeno y antitrombina 111) deben evaluarse antes de iniciar el tratamiento y antes de cada inyección de Kidrolase®. Se debe indicar terapia de reemplazo si los niveles de fibrinógeno caen por debajo de 1g/l o si la AT 111 es inferior al 60%.

Si los niveles de fibrinógeno y AT 111 no pudieran recuperarse, interrumpir temporalmente el tratamiento y sólo reinstituirlo una vez que los datos de laboratorio hayan retornado a los valores normales.

- La función hepática y el recuento sanguíneo deben controlarse regularmente durante todo el tratamiento.
- Los niveles de glucosa y amilasa deben evaluarse a lo largo del tratamiento. Si hubiera aumento del nivel sérico de amilasa, suspender el tratamiento.
- La citolisis causa hiperuricemia, que debe ser controlada y -si fuera posible- prevenida

**Reacciones adversas:** Hipersensibilidad. Este es el efecto no deseado más común. La mayoría de las veces son reacciones del tipo urticaria edema de laringe, broncoespasmo o hipotensión, o hasta en algunos casos anafilaxis. Ante su aparición, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente y definitivamente.

**Inhibición de síntesis de proteínas**



**Trastornos en la coagulación.** Entre ellos prolongación del tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina con hipofibrinogenemia, y disminución de antitrombina 111, plasminógeno y otros factores (VII, IX, X y VIII). Estos trastornos pueden ocasionar complicaciones hemorrágicas o trombóticas.

- Hipoalbuminemia.
- Disminución del nivel sérico de insulina, con Hiperglucemia.
- Inhibición de la actividad de la proteínlipasa: Aumento de triglicéridos y colesterol séricos.
- Disminución de la concentración cerebral de L- asparagina o L- glutamina que produce hiperamonemia con signos clínicos de encefalopatía metabólica, tales como trastornos de la conciencia, con confusión estupor o coma en algunos pacientes.

**\* Otras reacciones**

- Pancreatitis aguda, inclusive con casos fatales.
- Daño hepático colestático o hepatocelular, con o sin esteatosis.
- Vómitos y náuseas.
- Amenorrea, azoospermia

**Interacciones: Para todos los agentes citotóxicos**

- **Anticoagulantes orales:** estos son usados a menudo en pacientes con tumores debido al riesgo incrementado de trombosis. Debido a que cada paciente puede presentar diferencias considerables en la coagulación y debido a que puede haber interacciones entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia anticancerosa, el RIN (Razón Internacional Normalizada) debe ser controlado más frecuentemente en las personas tratadas con estos medicamentos.

**\* Asociaciones contraindicadas**

Fenitoína en tratamiento de profilaxis (interacción descrita con doxorubicina, daunorrubicina, carboplatino, cisplatino, carmustina, vincristina, vinblastina, bleomicina, metotrexato): riesgo de convulsiones debido a que el agente citotóxico disminuye la absorción gastrointestinal de fenitoína o toxicidad incrementada o disminución de eficacia ya que la fenitoína aumenta el metabolismo hepático de la L-asparaginasa.

- Vacuna contra la fiebre amarilla: riesgo de infección generalizada fatal.
- Vacuna contra la fiebre amarilla: riesgo de infección generalizada fatal.

**\* Asociaciones desaconsejadas**

- Vacunas vivas atenuadas (excepto para fiebre amarilla): riesgo de infección generalizada potencialmente fatal. El riesgo es mayor en los pacientes cuyos sistemas inmunitarios hayan estado comprometidos por la enfermedad subyacente. Siempre que sea posible, usar vacunas inactivadas (poliomielitis).

Combinaciones que requieren precaución al usarlas:

- Fenitoína, en pacientes previamente tratados con quimioterapia (interacción descrita con doxorubicina, daunorrubicina, carboplatino, cisplatino, carmustina, vincristina, vinblastina, bleomicina, y metotrexato): riesgo de convulsiones ya que el agente citotóxico disminuye la absorción gastrointestinal de fenitoína. Temporalmente co-administrar un anticonvulsivante benzodiacepínico.

\* Combinaciones a tener en cuenta:

- Ciclosporina y, por extrapolación, sirolimus, tacrolimus (interacción descrita con doxorubicina y etopósido) acción inmunosupresora excesiva, con riesgo de linfoproliferación.

**Embarazo y lactancia: Contraindicado**

**Empleo en insuficientes hepáticos**

**Vía de administración: Intravenosa, Intratecal, Intramuscular**

**Dosificación y Grupo etario: El producto se reconstituye con 2,5 ml de agua para inyectable.**

Una vez preparada la solución (producto reconstituido), ésta puede ser conservada hasta 24 horas, entre +2 e y +8 C.

• Vías I.V. (en solución isotónica de glucosa o de cloruro de sodio) o I.M.: 500 a 1.000 UI/kg/día en niños o 7.500 a 10.000 UI/m<sup>2</sup>/día en adultos.

- Régimen de inducción: todos los días, durante 6 a 21 días.

- Terapia de mantenimiento: 1 a 2 veces por semana.

- Ciclo de reinducción: todos los días, durante 5 a 15 días.

• Vía intratecal: 50 a 100 UI/kg/inyección.

• Instrucciones de uso y manipulación

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

**Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10**

### 3.2.3.14 MENOPUR® 600 UI

Expediente : 20030087  
Radicado : 2017116997 / 2017177435  
Fecha : 05/12/2017  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada vial contiene Menotropina Hp equivalente a LH actividad 600 UI y FSH actividad 600 UI

Forma farmacéutica: Polvo Estéril para Reconstituir a Solución Inyectable

Indicaciones: Menopur está indicado en el tratamiento de la infertilidad en las siguientes situaciones clínicas:

Anovulación, incluyendo la enfermedad del ovario poliquístico (PCOD), en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.

Hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de folículos múltiples para técnicas de reproducción asistida (ART) (por ejemplo, fertilización in vitro/transferencia de embriones (IVF/ET), transferencia intratubárica de gametos (GIFT) e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)).

Estimulación del desarrollo folicular en mujeres con hipogonadismo hipogonadotrópico.

Contraindicaciones: Menopur está contraindicado en mujeres que presentan:

- Tumores hipofisarios o hipotalámicos
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario
- Embarazo y lactancia
- Hemorragia ginecológica de etiología desconocida
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes listado en la sección 6.1.
- Quistes ováricos o aumento del tamaño de los ovarios que no se deban a la enfermedad de ovario poliquístico.

En las siguientes situaciones es improbable que el tratamiento tenga un resultado favorable y, por lo tanto, no debe administrarse MENOPUR:

- Insuficiencia ovárica primaria
- Malformación de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo
- Miomas uterinos incompatibles con el embarazo.

#### Precauciones y advertencias:

##### Advertencias especiales y precauciones para su uso

Menopur es una potente sustancia gonadotrópica que es capaz de causar reacciones adversas de leves a severas y debe ser utilizado solamente por médicos profundamente familiarizados con los desórdenes de la fertilidad y su manejo.

El tratamiento con gonadotropinas requiere cierto compromiso del tiempo de médicos y profesionales del cuidado de la salud de respaldo, así como llamados para monitorear de manera regular la respuesta ovárica mediante ultrasonido, solo o en combinación con la medición de los niveles de estradiol sérico. La respuesta a la administración de gonadotropinas presenta una considerable variabilidad inter-individual, con escasa respuesta a la gonadotropina en algunas pacientes. Debe utilizarse la dosis mínima efectiva en relación al objetivo del tratamiento.

La primera inyección de Menopur debe realizarse bajo supervisión médica directa.

Antes del inicio del tratamiento, la infertilidad de la pareja debe ser evaluada de manera apropiada y se valorarán las contraindicaciones putativas para un embarazo. En particular, las pacientes deben evaluarse con respecto a hipotiroidismo, insuficiencia adrenocortical, hiperprolactinemia y tumores hipofisarios o hipotalámicos y debe administrarse el tratamiento específico apropiado.

Las pacientes que se sometan a estimulación del crecimiento folicular, ya sea en el marco de un tratamiento para infertilidad anovulatoria o para procedimientos por ART pueden experimentar aumento del tamaño de los ovarios o pueden desarrollar hiperestimulación. La adherencia a la dosis y régimen de administración de MENOPUR, así como un cuidadoso monitoreo del tratamiento, minimizarán la incidencia de dichos eventos. La interpretación exacta de los índices de desarrollo y maduración folicular requiere de un médico que tenga experiencia en la interpretación de los estudios relevantes.

#### Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (OHSS)

El OHSS es un evento médico distinto del aumento no complicado del tamaño de los ovarios. El OHSS es un síndrome que se manifiesta con grados crecientes de severidad.

Incluye un marcado aumento del tamaño de los ovarios, altos niveles séricos de esteroides sexuales y aumento de la permeabilidad vascular lo cual puede resultar

en la acumulación de fluidos en las cavidades peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

En casos severos de OHSS pueden observarse los siguientes síntomas: dolor abdominal, distensión abdominal, aumento severo del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio hidroelectrolítico, ascitis, hemoperitoneo, efusiones pleurales, hidrotórax, distrés pulmonar agudo y eventos tromboembólicos.

En sí misma, una respuesta ovárica excesiva a las gonadotropinas no se convierte en un OHSS a no ser que se administre la hCG para provocar la ovulación. Por lo tanto, en caso de hiperestimulación ovárica es prudente cancelar la administración de hCG y recomendar a la paciente que se abstenga de tener relaciones sexuales o que utilice un método contraceptivo de barrera durante al menos 4 días. El OHSS puede progresar rápidamente (entre 24 horas hasta varios días) hasta convertirse en un evento médico serio; por lo tanto, debe realizarse el seguimiento de las pacientes durante al menos 2 semanas después de la administración de hCG.

La adherencia a la dosis y régimen de administración de MENOPUR recomendados y el monitoreo del tratamiento minimizará la incidencia de hiperestimulación ovárica y embarazo múltiple. En el marco de las ART, la aspiración de todos los folículos antes de la ovulación puede reducir la ocurrencia de hiperestimulación.

El OHSS puede volverse más severo y prolongado si se produce el embarazo. Con mayor frecuencia, el OHSS se produce después de que se ha descontinuado el tratamiento hormonal y alcanza su máxima severidad a los 7 - 10 días de concluido el tratamiento. Usualmente, el OHSS se resuelve de manera espontánea con el inicio de la menstruación.

De producirse un OHSS severo, debe suspenderse el tratamiento con gonadotropinas si aún continúa, la paciente debe hospitalizarse y debe iniciarse el tratamiento específico para el OHSS.

Este síndrome ocurre con una frecuencia más alta en pacientes con enfermedad del ovario poliquístico.

## Embarazo Múltiple

El embarazo múltiple, especialmente aquél de alto orden, conlleva un riesgo incrementado de eventos adversos tanto maternos como perinatales.

La incidencia de embarazos múltiples en pacientes a las que se les realizó inducción de la ovulación es mayor comparada con las de concepción natural. La mayoría de los embarazos múltiples son de dos fetos. Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple se recomienda el cuidadoso monitoreo de la respuesta ovárica.

El riesgo de embarazos múltiples en pacientes a las que se les realizan ART se relaciona con el número de embriones transferidos, con su calidad y con la edad de la paciente.

Se debe informar a la paciente sobre el potencial riesgo de embarazos múltiples antes de iniciar el tratamiento.

#### Pérdida del embarazo

La incidencia de interrupción del embarazo por pérdida o aborto en pacientes a las que se les realizó estimulación del crecimiento folicular para procedimientos por ART es mayor que en la población normal.

#### Embarazo ectópico

Las mujeres con antecedentes de enfermedad tubérgica presentan riesgo de embarazos ectópicos, ya sea que el embarazo se produzca por concepción espontánea o con un tratamiento de fertilidad. La prevalencia de embarazo ectópico reportada después de FIV es del 2 % al 5 %, en comparación con un 1 % al 1.5 % reportado para la población en general.

#### Neoplasias del sistema reproductivo

Ha habido reportes de neoplasias del ovario y del sistema reproductor, tanto benignas como malignas, en mujeres que han recibido múltiples regímenes con varios fármacos durante tratamientos de fertilidad. Aún no se ha establecido si el tratamiento con gonadotropinas incrementa la línea base del riesgo de estos tumores en las mujeres infértiles.

#### Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas luego de ART puede ser ligeramente mayor que después de una concepción espontánea. Se piensa que esto se debe a las diferencias en las características parentales (por ejemplo: edad materna, características del espermatozoides) y a los embarazos múltiples.

#### Eventos tromboembólicos

Las mujeres que presentan factores de riesgo para eventos tromboembólicos que son reconocidos en general, tales como antecedentes personales o familiares,

obesidad severa (índice de masa corporal > 30 kg/m<sup>2</sup>) o trombofilia, tienen un riesgo incrementado de eventos tromboembólicos venosos o arteriales durante el tratamiento con gonadotropinas. En estas mujeres, deben valorarse los beneficios de la administración de gonadotropinas versus los potenciales riesgos. Sin embargo, debe aclararse que el embarazo, en sí mismo, conlleva un riesgo incrementado de eventos tromboembólicos

#### Reacciones adversas:

Las reacciones adversas farmacológicas (ADR) más frecuentemente reportadas durante el tratamiento con MENOPUR en los estudios clínicos son Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (OHSS), cefaleas, dolor abdominal, distensión abdominal y dolor en el sitio de inyección. Ninguna de estas ADRs han sido reportadas con una tasa de incidencia mayor a 5%.

La tabla muestra las principales ADRs en mujeres tratadas con MENOPUR en los estudios clínicos, distribuidas por clases de sistema de órganos (SOCs) y frecuencia. Además, las reacciones adversas farmacológicas observadas durante la experiencia postcomercialización se mencionan con frecuencia desconocida.

<b><u>Clase de Sistema de Órganos</u></b>	<b><u>Común</u></b> (> 1/100 a < 1/10)	<b><u>Poco común</u></b> (>1/1,000 a <1/100)	<b><u>Rara</u></b> (>1/10,000 a >1/1,000)	<b><u>Desconocida</u></b>
Trastornos oculares				Trastornos visuales <sup>a</sup>
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, Distensión abdominal, Náuseas	Vómito Malestar abdominal, Diarrea		
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Reacciones en el sitio de Inyección <sup>b</sup>	Fatiga		Pirexia, Malestar
Trastornos del sistema inmune				Reacciones de Hipersensibilidad <sup>c</sup>
Investigaciones				Aumento de peso
Trastornos del tejido conectivo y musculoesqueléticos				Dolor musculoesquelético <sup>d</sup>
Desórdenes del sistema nervioso	Cefaleas	Mareo		
Desórdenes del sistema reproductivo	OHSSe, Dolor pélvico <sup>f</sup>	Quiste ovárico,		Torsión ovárica <sup>e</sup>

		Molestias en los senos <sup>g</sup>		
Trastornos del tejido subcutáneo y de la piel			Acné, Sarpullido	Prurito, Urticaria
Trastornos vasculares		Sofocos		Tromboembolismo <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Durante el tiempo de post-comercialización se han reportado casos individuales de trastornos visuales como: amaurosis temporal, diplopía, midriasis, escotoma, fotopsia, flotadores vítreos, visión borrosa y dificultades para ver.

<sup>b</sup> La reacción en el sitio de inyección reportada con mayor frecuencia es el dolor en el sitio de inyección.

<sup>c</sup> En raras ocasiones se han reportado casos de reacciones alérgicas localizadas o generalizadas, incluyendo reacción anafiláctica junto con los síntomas asociados.

<sup>d</sup> El dolor musculoesquelético incluye artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello y dolor en las extremidades.

<sup>e</sup> En ensayos clínicos con MENOPUR han sido reportados síntomas gastrointestinales asociados con OHSS tales como distensión abdominal y malestar, náusea, vómito, diarrea. En casos severos de OHSS se han reportado como complicaciones raras: ascitis y acumulación de líquido pélvico, disnea, oliguria, eventos tromboembólicos y torsión ovárica.

<sup>f</sup> El dolor pélvico incluye dolor de ovarios y dolor anexial del útero

<sup>g</sup> Las molestias de los senos incluyen dolor de pecho, sensibilidad en el pecho, malestar en los senos, dolor en los pezones e hinchazón de los senos.

**Interacciones:** No se han realizado estudios de interacción farmacológica en humanos con Menopur.

A pesar de que no se posee experiencia clínica controlada, se espera que el uso concomitante de Menopur con citrato de clomifeno pueda potenciar la respuesta folicular. Cuando se usa un agonista de la GNRH para la desensibilización pituitaria puede ser necesaria una dosis mayor de Menopur para alcanzar una respuesta folicular adecuada

**Vía de administración:** Menopur 600 UI está diseñado para inyectarse por vía subcutánea (S.C.) luego de su reconstitución con el solvente provisto debido a que la jeringa provista únicamente es para administración S.C.

El polvo debe reconstituirse previo a usarse. La solución reconstituida es para inyecciones múltiples y puede usarse hasta por 28 días.



## General

Evitar la agitación vigorosa. La solución no debe ser utilizada si tuviese partículas o si no fuera límpida

## Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Menopur debe ser iniciado bajo supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad.

## Posología

Los regímenes de dosificación que se describen más adelante son idénticos para la administración S.C. e I.M.

Existen grandes variaciones inter-individuales en cuanto a la respuesta ovárica frente a las gonadotropinas exógenas. Esto hace imposible establecer un esquema de dosificación uniforme. Por lo tanto, la dosis debe ajustarse de manera individual, dependiendo de la respuesta ovárica. Menopur puede administrarse solo o en combinación con un agonista o un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

Las recomendaciones sobre la dosificación y la duración del tratamiento pueden variar dependiendo del protocolo de tratamiento aplicable.

Mujeres con anovulación (incluyendo la enfermedad del ovario poliquístico, (PCOD):

El objetivo del tratamiento con Menopur consiste en lograr el desarrollo de un solo folículo de Graaf, a partir del cual se liberará el oocito después de la administración de la gonadotropina coriónica humana (hCG).

El tratamiento con Menopur debe iniciarse dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual.

La dosis inicial recomendada de Menopur es de 75 a 150 UI al día, la cual debe mantenerse durante al menos 7 días. Tomando como base el monitoreo clínico (el cual debe incluir ecografía de ovarios únicamente o en combinación con una medición de los niveles de estradiol) se realizarán ajustes de la dosis según la respuesta individual de la paciente.

Los ajustes de la dosis no deben realizarse a intervalos inferiores a los 7 días. El incremento de dosis que se recomienda para cada ajuste es de 37.5 UI y no debería exceder las 75 UI.

La dosis diaria máxima no debe ser de más de 225 UI. Si la paciente no ha respondido de manera adecuada luego de 4 semanas de tratamiento, debe abandonarse el ciclo y la paciente deberá volver a comenzar el tratamiento a partir de una dosis inicial más alta que la utilizada en el ciclo abandonado.

Al momento de obtenerse una respuesta óptima, se administrará una inyección individual de 5 000 a 10 000 UI de hCG (gonadotropina coriónica humana) 1 día después de la última inyección de Menopur. Se le recomienda a la paciente que tenga relaciones sexuales el día de la administración de la hCG y el día siguiente.

De manera alternativa, puede realizarse la inseminación intrauterina (IUI). Si se obtuviera una respuesta excesiva a MENOPUR, el tratamiento debe ser discontinuado y no debe administrarse la hCG; asimismo, la paciente deberá utilizar un método contraceptivo de barrera o deberá abstenerse de tener relaciones sexuales hasta que se haya iniciado el siguiente sangrado menstrual.

Mujeres bajo hiperestimulación ovárica controlada para el desarrollo de múltiples folículos para técnicas de reproducción asistida (ART):

En un protocolo donde se utiliza la regulación descendente con agonistas de la GnRH, el tratamiento con Menopur debe iniciarse aproximadamente 2 semanas después del inicio del tratamiento con el agonista. En un protocolo utilizando regulación descendente con un antagonista de la GnRH, el tratamiento con MENOPUR debe iniciarse en el día 2 o 3 del ciclo menstrual. La dosis inicial recomendada para MENOPUR es de 150 - 225 UI al día, durante al menos los primeros 5 días de tratamiento. Basándose en el monitoreo clínico (incluyendo ecografía ovárica sola o combinada con la medición de los niveles de estradiol) deben ajustarse las dosis según la respuesta individual de cada paciente y cada ajuste no debe exceder las 150 UI. La dosis diaria máxima no debe ser mayor a las 450 UI y, en la mayoría de los casos, no se recomienda la administración durante más de 20 días.

Cuando se ha logrado obtener un buen número de folículos de tamaño apropiado, se debe administrar una inyección de 10 000 UI de hCG para inducir la maduración folicular final como preparación para la recuperación de oocitos. Después de la administración de hCG la paciente debe ser estrechamente monitoreada durante al menos 2 semanas. Si se obtuviera una respuesta excesiva a menopur, el tratamiento debe ser discontinuado y no debe administrarse la hCG; asimismo, la paciente deberá utilizar un método contraceptivo de barrera o deberá abstenerse de tener relaciones sexuales hasta que se haya iniciado el siguiente sangrado menstrual.

Población pediátrica

En la población pediátrica no existe un uso relevante de Menopur.

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. 2017014024 emitido mediante Acta No. 03 de 2017, numeral 3.2.3.5 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para continuar con la proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión: 2009054254
- Información para prescribir versión Julio 2012

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2017 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, únicamente con la siguiente información:

**Composición:** Cada vial contiene Menotropina Hp equivalente a LH actividad 600 UI y FSH actividad 600 UI

**Forma farmacéutica:** Polvo Estéril para Reconstituir a Solución Inyectable

**Indicaciones:** Para el tratamiento de la infertilidad femenina en las siguientes situaciones clínicas: o anovulación, incluyendo la enfermedad de ovario poliquístico (SOP), en las mujeres que han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno. Hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de folículos múltiples para técnicas de reproducción asistida (TRA) (por ejemplo, la fertilización in vitro / transferencia embrionaria (FIV / TE), transferencia intratubárica de gametos (GIFT) e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)).

**Contraindicaciones:** Menopur está contraindicado en mujeres que presentan:

- Tumores hipofisarios o hipotalámicos
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario
- Embarazo y lactancia
- Hemorragia ginecológica de etiología desconocida
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes listado en la sección 6.1.
- Quistes ováricos o aumento del tamaño de los ovarios que no se deban a la enfermedad de ovario poliquístico.

En las siguientes situaciones es improbable que el tratamiento tenga un resultado favorable y, por lo tanto, no debe administrarse MENOPUR:

- Insuficiencia ovárica primaria
- Malformación de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo
- Miomas uterinos incompatibles con el embarazo.

**Precauciones y advertencias:**

**Advertencias especiales y precauciones para su uso**

Menopur es una potente sustancia gonadotrópica que es capaz de causar reacciones adversas de leves a severas y debe ser utilizado solamente por médicos profundamente familiarizados con los desórdenes de la fertilidad y su manejo.

El tratamiento con gonadotropinas requiere cierto compromiso del tiempo de médicos y profesionales del cuidado de la salud de respaldo, así como llamados para monitorear de manera regular la respuesta ovárica mediante ultrasonido, solo o en combinación con la medición de los niveles de estradiol sérico. La respuesta a la administración de gonadotropinas presenta una considerable variabilidad inter-individual, con escasa respuesta a la gonadotropina en algunas pacientes. Debe utilizarse la dosis mínima efectiva en relación al objetivo del tratamiento.

La primera inyección de Menopur debe realizarse bajo supervisión médica directa.

Antes del inicio del tratamiento, la infertilidad de la pareja debe ser evaluada de manera apropiada y se valorarán las contraindicaciones putativas para un embarazo. En particular, las pacientes deben evaluarse con respecto a hipotiroidismo, insuficiencia adrenocortical, hiperprolactinemia y tumores

hipofisarios o hipotalámicos y debe administrarse el tratamiento específico apropiado.

Las pacientes que se sometan a estimulación del crecimiento folicular, ya sea en el marco de un tratamiento para infertilidad anovulatoria o para procedimientos por ART pueden experimentar aumento del tamaño de los ovarios o pueden desarrollar hiperestimulación. La adherencia a la dosis y régimen de administración de MENOPUR, así como un cuidadoso monitoreo del tratamiento, minimizarán la incidencia de dichos eventos. La interpretación exacta de los índices de desarrollo y maduración folicular requiere de un médico que tenga experiencia en la interpretación de los estudios relevantes.

### Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (OHSS)

El OHSS es un evento médico distinto del aumento no complicado del tamaño de los ovarios. El OHSS es un síndrome que se manifiesta con grados crecientes de severidad.

Incluye un marcado aumento del tamaño de los ovarios, altos niveles séricos de esteroides sexuales y aumento de la permeabilidad vascular lo cual puede resultar en la acumulación de fluidos en las cavidades peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

En casos severos de OHSS pueden observarse los siguientes síntomas: dolor abdominal, distensión abdominal, aumento severo del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio hidroelectrolítico, ascitis, hemoperitoneo, efusiones pleurales, hidrotórax, distrés pulmonar agudo y eventos tromboembólicos.

En sí misma, una respuesta ovárica excesiva a las gonadotropinas no se convierte en un OHSS a no ser que se administre la hCG para provocar la ovulación. Por lo tanto, en caso de hiperestimulación ovárica es prudente cancelar la administración de hCG y recomendar a la paciente que se abstenga de tener relaciones sexuales o que utilice un método contraceptivo de barrera durante al menos 4 días. El OHSS puede progresar rápidamente (entre 24 horas hasta varios días) hasta convertirse en un evento médico serio; por lo tanto, debe realizarse el seguimiento de las pacientes durante al menos 2 semanas después de la administración de hCG.

La adherencia a la dosis y régimen de administración de MENOPUR recomendados y el monitoreo del tratamiento minimizará la incidencia de

**hiperestimulación ovárica y embarazo múltiple.** En el marco de las ART, la aspiración de todos los folículos antes de la ovulación puede reducir la ocurrencia de hiperestimulación.

El OHSS puede volverse más severo y prolongado si se produce el embarazo. Con mayor frecuencia, el OHSS se produce después de que se ha descontinuado el tratamiento hormonal y alcanza su máxima severidad a los 7 - 10 días de concluido el tratamiento. Usualmente, el OHSS se resuelve de manera espontánea con el inicio de la menstruación.

De producirse un OHSS severo, debe suspenderse el tratamiento con gonadotropinas si aún continúa, la paciente debe hospitalizarse y debe iniciarse el tratamiento específico para el OHSS.

Este síndrome ocurre con una frecuencia más alta en pacientes con enfermedad del ovario poliquístico.

### **Embarazo Múltiple**

El embarazo múltiple, especialmente aquél de alto orden, conlleva un riesgo incrementado de eventos adversos tanto maternos como perinatales.

La incidencia de embarazos múltiples en pacientes a las que se les realizó inducción de la ovulación es mayor comparada con las de concepción natural. La mayoría de los embarazos múltiples son de dos fetos. Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple se recomienda el cuidadoso monitoreo de la respuesta ovárica.

El riesgo de embarazos múltiples en pacientes a las que se les realizan ART se relaciona con el número de embriones transferidos, con su calidad y con la edad de la paciente.

Se debe informar a la paciente sobre el potencial riesgo de embarazos múltiples antes de iniciar el tratamiento.

### **Pérdida del embarazo**

La incidencia de interrupción del embarazo por pérdida o aborto en pacientes a las que se les realizó estimulación del crecimiento folicular para procedimientos por ART es mayor que en la población normal.

### **Embarazo ectópico**

Las mujeres con antecedentes de enfermedad tubéutica presentan riesgo de embarazos ectópicos, ya sea que el embarazo se produzca por concepción

espontánea o con un tratamiento de fertilidad. La prevalencia de embarazo ectópico reportada después de FIV es del 2 % al 5 %, en comparación con un 1 % al 1.5 % reportado para la población en general.

#### Neoplasias del sistema reproductivo

Ha habido reportes de neoplasias del ovario y del sistema reproductor, tanto benignas como malignas, en mujeres que han recibido múltiples regímenes con varios fármacos durante tratamientos de fertilidad. Aún no se ha establecido si el tratamiento con gonadotropinas incrementa la línea base del riesgo de estos tumores en las mujeres infértiles.

#### Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas luego de ART puede ser ligeramente mayor que después de una concepción espontánea. Se piensa que esto se debe a las diferencias en las características parentales (por ejemplo: edad materna, características del esperma) y a los embarazos múltiples.

#### Eventos tromboembólicos

Las mujeres que presentan factores de riesgo para eventos tromboembólicos que son reconocidos en general, tales como antecedentes personales o familiares, obesidad severa (índice de masa corporal > 30 kg/m<sup>2</sup>) o trombofilia, tienen un riesgo incrementado de eventos tromboembólicos venosos o arteriales durante el tratamiento con gonadotropinas. En estas mujeres, deben valorarse los beneficios de la administración de gonadotropinas versus los potenciales riesgos. Sin embargo, debe aclararse que el embarazo, en sí mismo, conlleva un riesgo incrementado de eventos tromboembólicos

#### Reacciones adversas:

Las reacciones adversas farmacológicas (ADR) más frecuentemente reportadas durante el tratamiento con MENOPUR en los estudios clínicos son Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (OHSS), cefaleas, dolor abdominal, distensión abdominal y dolor en el sitio de inyección. Ninguna de estas ADRs han sido reportadas con una tasa de incidencia mayor a 5%.

La tabla muestra las principales ADRs en mujeres tratadas con MENOPUR en los estudios clínicos, distribuidas por clases de sistema de órganos (SOCs) y frecuencia. Además, las reacciones adversas farmacológicas observadas durante la experiencia postcomercialización se mencionan con frecuencia desconocida.

<u>Clase de Sistema de Órganos</u>	<u>Común</u> (> 1/100 a < 1/10)	<u>Poco común</u> (>1/1,000 a <1/100)	<u>Rara</u> (>1/10,000 a >1/1,000)	<u>Desconocida</u>
Trastornos oculares				Trastornos visuales <sup>a</sup>
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, Distensión abdominal, Náuseas	Vómito Malestar abdominal, Diarrea		
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Reacciones en el sitio de Inyección <sup>b</sup>	Fatiga		Pirexia, Malestar
Trastornos del sistema inmune				Reacciones de Hipersensibilidad <sup>c</sup>
Investigaciones				Aumento de peso
Trastornos del tejido conectivo y musculoesqueléticos				Dolor musculoesquelético <sup>d</sup>
Desórdenes del sistema nervioso	Cefaleas	Mareo		
Desórdenes del sistema reproductivo	OHSSe, Dolor pélvico <sup>f</sup>	Quiste ovárico, Molestias en los senos <sup>g</sup>		Torsión ovárica <sup>e</sup>
Trastornos del tejido subcutáneo y de la piel			Acné, Sarpullido	Prurito, Urticaria
Trastornos vasculares		Sofocos		Tromboembolismo <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Durante el tiempo de post-comercialización se han reportado casos individuales de trastornos visuales como: amaurosis temporal, diplopía, midriasis, escotoma, fotopsia, flotadores vítreos, visión borrosa y dificultades para ver.

<sup>b</sup> La reacción en el sitio de inyección reportada con mayor frecuencia es el dolor en el sitio de inyección.

<sup>c</sup> En raras ocasiones se han reportado casos de reacciones alérgicas localizadas o generalizadas, incluyendo reacción anafiláctica junto con los síntomas asociados.

<sup>d</sup> El dolor musculoesquelético incluye artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello y dolor en las extremidades.

<sup>e</sup> En ensayos clínicos con MENOPUR han sido reportados síntomas gastrointestinales asociados con OHSS tales como distensión abdominal y malestar, náusea, vómito, diarrea.



En casos severos de OHSS se han reportado como complicaciones raras: ascitis y acumulación de líquido pélvico, disnea, oliguria, eventos tromboembólicos y torsión ovárica.

<sup>f</sup> El dolor pélvico incluye dolor de ovarios y dolor anexial del útero

<sup>g</sup> Las molestias de los senos incluyen dolor de pecho, sensibilidad en el pecho, malestar en los senos, dolor en los pezones e hinchazón de los senos.

**Interacciones:** No se han realizado estudios de interacción farmacológica en humanos con Menopur.

A pesar de que no se posee experiencia clínica controlada, se espera que el uso concomitante de Menopur con citrato de clomifeno pueda potenciar la respuesta folicular. Cuando se usa un agonista de la GNRH para la desensibilización pituitaria puede ser necesaria una dosis mayor de Menopur para alcanzar una respuesta folicular adecuada

**Vía de administración:** Menopur 600 UI está diseñado para inyectarse por vía subcutánea (S.C.) luego de su reconstitución con el solvente provisto debido a que la jeringa provista únicamente es para administración S.C.

El polvo debe reconstituirse previo a usarse. La solución reconstituida es para inyecciones múltiples y puede usarse hasta por 28 días.

### General

Evitar la agitación vigorosa. La solución no debe ser utilizada si tuviese partículas o si no fuera límpida

### Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Menopur debe ser iniciado bajo supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad.

### Posología

Los regímenes de dosificación que se describen más adelante son idénticos para la administración S.C. e I.M.

Existen grandes variaciones inter-individuales en cuanto a la respuesta ovárica frente a las gonadotropinas exógenas. Esto hace imposible establecer un esquema de dosificación uniforme. Por lo tanto, la dosis debe ajustarse de manera individual, dependiendo de la respuesta ovárica. Menopur puede administrarse solo o en combinación con un agonista o un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

Las recomendaciones sobre la dosificación y la duración del tratamiento pueden variar dependiendo del protocolo de tratamiento aplicable.

**Mujeres con anovulación (incluyendo la enfermedad del ovario poliquístico, (PCOD):**

El objetivo del tratamiento con Menopur consiste en lograr el desarrollo de un solo folículo de Graaf, a partir del cual se liberará el oocito después de la administración de la gonadotropina coriónica humana (hCG).

El tratamiento con Menopur debe iniciarse dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual.

La dosis inicial recomendada de Menopur es de 75 a 150 UI al día, la cual debe mantenerse durante al menos 7 días. Tomando como base el monitoreo clínico (el cual debe incluir ecografía de ovarios únicamente o en combinación con una medición de los niveles de estradiol) se realizarán ajustes de la dosis según la respuesta individual de la paciente.

Los ajustes de la dosis no deben realizarse a intervalos inferiores a los 7 días. El incremento de dosis que se recomienda para cada ajuste es de 37.5 UI y no debería exceder las 75 UI.

La dosis diaria máxima no debe ser de más de 225 UI. Si la paciente no ha respondido de manera adecuada luego de 4 semanas de tratamiento, debe abandonarse el ciclo y la paciente deberá volver a comenzar el tratamiento a partir de una dosis inicial más alta que la utilizada en el ciclo abandonado.

Al momento de obtenerse una respuesta óptima, se administrará una inyección individual de 5 000 a 10 000 UI de hCG (gonadotropina coriónica humana) 1 día después de la última inyección de Menopur. Se le recomienda a la paciente que tenga relaciones sexuales el día de la administración de la hCG y el día siguiente.

De manera alternativa, puede realizarse la inseminación intrauterina (IUI). Si se obtuviera una respuesta excesiva a MENOPUR, el tratamiento debe ser discontinuado y no debe administrarse la hCG; asimismo, la paciente deberá utilizar un método contraceptivo de barrera o deberá abstenerse de tener relaciones sexuales hasta que se haya iniciado el siguiente sangrado menstrual.

**Mujeres bajo hiperestimulación ovárica controlada para el desarrollo de múltiples folículos para técnicas de reproducción asistida (ART):**

En un protocolo donde se utiliza la regulación descendente con agonistas de la GnRH, el tratamiento con Menopur debe iniciarse aproximadamente 2 semanas después del inicio del tratamiento con el agonista. En un protocolo utilizando regulación descendente con un antagonista de la GnRH, el tratamiento con MENOPUR debe iniciarse en el día 2 o 3 del ciclo menstrual. La dosis inicial recomendada para MENOPUR es de 150 - 225 UI al día, durante al menos los primeros 5 días de tratamiento. Basándose en el monitoreo clínico (incluyendo ecografía ovárica sola o combinada con la medición de los niveles de estradiol) deben ajustarse las dosis según la respuesta individual de cada paciente y cada ajuste no debe exceder las 150 UI. La dosis diaria máxima no debe ser mayor a las 450 UI y, en la mayoría de los casos, no se recomienda la administración durante más de 20 días.

Cuando se ha logrado obtener un buen número de folículos de tamaño apropiado, se debe administrar una inyección de 10 000 UI de hCG para inducir la maduración folicular final como preparación para la recuperación de oocitos. Después de la administración de hCG la paciente debe ser estrechamente monitoreada durante al menos 2 semanas. Si se obtuviera una respuesta excesiva a menopur, el tratamiento debe ser discontinuado y no debe administrarse la hCG; asimismo, la paciente deberá utilizar un método contraceptivo de barrera o deberá abstenerse de tener relaciones sexuales hasta que se haya iniciado el siguiente sangrado menstrual.

#### Población pediátrica

En la población pediátrica no existe un uso relevante de Menopur.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 9.1.8.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el inserto y la información para prescribir deben ajustarse al presente concepto.

**3.2.3.15 PANZYTRAT® 10.000 UI**  
**PANZYTRAT® 25 000 UI**  
**PANZYTRAT®**

Expediente : 19989103  
Radicado : 2017116991 / 2017180759  
Fecha : 12/12/2017  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

#### Composición:

Cada capsula dura contiene 10000UI de pancreatina equivalente a actividad lipolitica 10000 UI, actividad Amilolitica 9000 UI y actividad proteolitica 500 UI

Cada capsula dura contiene 25000UI de pancreatina equivalente a actividad lipolitica 25000 UI, actividad Amilolitica 22500 UI y actividad proteolitica 1250 UI

Cada capsula dura contiene 253,750mg de pancreatina equivalente a actividad lipolitica 20000 UI, actividad Amilolitica 18000 UI y actividad proteolitica 1000 UI

Forma farmacéutica: Microtabletas gastro resistentes en cápsula dura y Microtabletas gastro resistentes

Indicaciones: El Panzytrat está indicado como terapia de reemplazo de enzima pancreatica (PERTY) en insuficiencia pancreática exocrina en los casos de :

- Fibrosis quística (mucoviscidosis)
- Pancreatitis crónica
- Post-pancreatectomía
- Post Cirugía bypass gastrointestinal, por ejemplo, gastrectomía o gastroenterostomía de Billroth II
- Obstrucción del ducto pancreático y/o ducto biliar, por ejemplo debido a los neoplasmas

El Panzytrat está indicado tanto para la población adulta como para la pediátrica

#### Contraindicaciones:

- Alergias a las proteínas del cerdo o a los excipientes.
- Pancreatitis aguda y exacerbación aguda de pancreatitis crónica

#### Precauciones y advertencias:

Advertencias especiales y precauciones de uso

Se debe considerar la posibilidad de estenosis intestinal si se presentan síntomas sugestivos de obstrucción intestinal, ya que la secreción de fluido dañado es un factor en el desarrollo de la obstrucción intestinal, se debe tener cuidado en mantener una hidratación adecuada, especialmente en climas calientes

Altas dosis de enzimas de pancreatina se han asociado con hiperuricosuria e hiperuricemia. Durante tratamientos con altas dosis, se debe controlar la secreción de ácido úrico urinario

Puede ocurrir irritación en la boca en forma de úlceras, si las cápsulas o tabletas se mastican y/o se mantienen en la boca durante un espacio de tiempo

prolongado. Es recomendable enjuagar la boca y tomar abundante agua si se observan signos de irritación.

Reacciones adversas:

Efectos no deseables

a) Resumen del perfil de seguridad

Los eventos adversos más frecuentemente reportados con la pancreatina son de naturaleza gastrointestinal.

b) Lista tabulada de las reacciones adversas

1 Los datos de las reacciones adversas se presentan de 8 estudios clínicos de fase 3 que involucraron 3312 sujetos tratados con pancreatina (cápsulas llenas con microtabletas gastroresistentes (lipasa 25000 unidades de Ph.Eur., amilasa 22.500 unidades Ph.Eur., proteasa 1.250 unidades de ph.Eur). Las reacciones adversas relacionadas con la pancreatina o por evaluación no causal registrada se incluyen en grupos de frecuencia de muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) y raro ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ).

2 Los datos de reacciones adversas también son de reportes espontáneos. Estos datos son reportados de forma voluntaria por una población de tamaño no conocido y su frecuencia no se puede estimar:

Grupo(clase) de órganos y sistema	Muy Común <sup>1</sup>	Común <sup>1</sup>	Raro <sup>1</sup>	Desco-nocido <sup>2</sup>
Desórdenes del sistema Inmune				
Hipersensibilidad				X
Desórdenes Metabólicos y nutricionales				
Anorexia			X	
Hiperuricemia				X
Desórdenes gastro intestinales				
Dolor abdominal	X			
Constipación		X		
Diarrea		X		
Distensión abdominal		X		
Dispepsia			X	
Desórdenes de la motilidad gastro intestinal			X	
Náusea				
Colonopatía fibrosa			X	
Vómito				X X
Desórdenes en la piel y tejido subcutáneo				
Rasquiña			X	
Prurito				X
Desórdenes renales y urinarios				
Hiperuricosuria				X

#### e) Descripción de Reacciones adversas seleccionadas

La mayoría de los reportes de la obstrucción en el ileocecal y el colon (colonopatía fibrosante) y colitis en pacientes con fibrosis quística se presentan durante el uso de altas dosis de preparaciones de enzimas pancreáticas. La colonopatía fibrosante ha sido reportada con todas las preparaciones enzimáticas pancreáticas. En estudios de caso-control, la concentración, formulación, cubierta de los productos utilizados o co-medicación no están asociados con el riesgo de colonopatía. Desde la restricción de la dosis recomendada a un máximo de 10.000 Unidades de Ph.Eur./Lipasa/kg/diarios, la incidencia en la aparición de colonopatía fibrosante ha disminuido. La posibilidad de obstrucción intestinal se puede considerar si ocurren síntomas sugestivos de obstrucción gastrointestinal. Ya que la secreción de fluido puede ser un factor del desarrollo de una obstrucción intestinal, se debe tener cuidado en mantener la hidratación, especialmente en climas calientes

Altas dosis de enzimas pancreáticas han sido asociadas con hiperuricosuria e hiperuricemia. La excreción de ácido úrico en la orina debe ser monitoreada durante los tratamientos con altas dosis.

#### d) Población Pediátrica

Ocho estudios clínicos de fase 3 realizados con 332 sujetos tratados con pancreatina y de los cuales 4 estudios con 158 sujetos se realizaron especialmente en población pediátrica entre las edades de 0.9 a 24.4 años. La edad promedio en estos estudios osciló entre 7.75 a 12.7 años.

#### e) Otras poblaciones especiales

Los estudios son insuficientes para el uso en otro tipo de población, no se observaron diferencias clínicas relevantes en otras poblaciones especiales tales como, ancianos, pacientes con deficiencia hepática, pacientes con otros desórdenes o un genotipo específico.

#### Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se podrá necesitar suplemento con ácido fólico, ya que las enzimas pancreáticas pueden afectar la absorción del ácido fólico.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

Forma de administración

Uso oral

La Pancreatina debe ser tomada con las comidas/refrigerios o inmediatamente después si se olvida. Las cápsulas/microtabletas deben ser tragadas enteras sin masticar, si es posible. Los pacientes deben tomar abundante agua.

Sólo cápsulas:

Si se dificulta tragar las cápsulas, éstas se pueden abrir y agregar las microtabletas a una pequeña cantidad de comida suave, la cual se debe tomar inmediatamente sin masticar.

Posología

Iniciar la terapia con una dosis baja y ajustar dependiendo de la severidad de la insuficiencia pancreática, condición subyacente que causa la insuficiencia pancreática y tamaño /composición de las comidas. El ajuste debe estar basado en análisis estándar es decir, estudios de la grasa en las heces, y concentración de la elastasa-1 fecal.

Población pediátrica

500-4.000 unidades Ph.Eur de lipasa por gramo de grasa ingerida

Adultos

Se recomienda una dosis de 20.000-75.000 unidades de Ph.Eur de lipasa por comida y 10.000-25.000 Unidades de Ph.Eur de lipasa por refrigerio, aunque se pueden necesitar dosis mas altas para controlar la esteatorrea

En pacientes con Fibrosis quística: Dosis máxima diaria : 10.000 Unidades de Ph.Eur. de Lipasa por kg de peso corporal por día.

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. 2017014023 emitido mediante Acta No. 03 de 2017 numeral 3.2.3.7 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 versión Octubre de 2011

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2017 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 del producto de la referencia, con la siguiente información:

#### Composición:

Cada capsula dura contiene 10000UI de pancreatina equivalente a actividad lipolitica 10000 UI, actividad Amilolitica 9000 UI y actividad proteolitica 500 UI

Cada capsula dura contiene 25000UI de pancreatina equivalente a actividad lipolitica 25000 UI, actividad Amilolitica 22500 UI y actividad proteolitica 1250 UI

Cada capsula dura contiene 253,750mg de pancreatina equivalente a actividad lipolitica 20000 UI, actividad Amilolitica 18000 UI y actividad proteolitica 1000 UI

Forma farmacéutica: Microtabletas gastro resistentes en cápsula dura y Microtabletas gastro resistentes

Indicaciones: El Panzytrat está indicado como terapia de reemplazo de enzima pancreatica (PERTY) en insuficiencia pancreática exocrina en los casos de :

- Fibrosis quística (mucoviscidosis)
- Pancreatitis crónica
- Post-pancreatectomía
- Post Cirugía bypass gastrointestinal, por ejemplo, gastrectomía o gastroenterostomía de Billroth II
- Obstrucción del ducto pancreático y/o ducto biliar, por ejemplo debido a los neoplasmas

El Panzytrat está indicado tanto para la población adulta como para la pediátrica

#### Contraindicaciones:

- Alergias a las proteínas del cerdo o a los excipientes.
- Pancreatitis aguda y exacerbación aguda de pancreatitis crónica

#### Precauciones y advertencias:

Advertencias especiales y precauciones de uso

Se debe considerar la posibilidad de estenosis intestinal si se presentan síntomas sugestivos de obstrucción intestinal, ya que la secreción de fluido



dañado es un factor en el desarrollo de la obstrucción intestinal, se debe tener cuidado en mantener una hidratación adecuada, especialmente en climas calientes

Altas dosis de enzimas de pancreatina se han asociado con hiperuricosuria e hiperuricemia. Durante tratamientos con altas dosis, se debe controlar la secreción de ácido úrico urinario

Puede ocurrir irritación en la boca en forma de úlceras, si las cápsulas o tabletas se mastican y/o se mantienen en la boca durante un espacio de tiempo prolongado. Es recomendable enjuagar la boca y tomar abundante agua si se observan signos de irritación.

**Reacciones adversas:**

**Efectos no deseables**

**a) Resumen del perfil de seguridad**

Los eventos adversos más frecuentemente reportados con la pancreatina son de naturaleza gastrointestinal.

**b) Lista tabulada de las reacciones adversas**

1 Los datos de las reacciones adversas se presentan de 8 estudios clínicos de fase 3 que involucraron 3312 sujetos tratados con pancreatina (cápsulas llenas con microtabletas gastroresistentes (lipasa 25000 unidades de Ph.Eur., amilasa 22.500 unidades Ph.Eur., proteasa 1.250 unidades de ph.Eur). Las reacciones adversas relacionadas con la pancreatina o por evaluación no causal registrada se incluyen en grupos de frecuencia de muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) y raro ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ).

2 Los datos de reacciones adversas también son de reportes espontáneos. Estos datos son reportados de forma voluntaria por una población de tamaño no conocido y su frecuencia no se puede estimar:

Grupo(clase) de órganos y sistema	Muy Común <sup>1</sup>	Común <sup>1</sup>	Raro <sup>1</sup>	Desconocido <sup>2</sup>
<b>Desórdenes del sistema Inmune</b>				
Hipersensibilidad				X
<b>Desórdenes Metabólicos y nutricionales</b>				
Anorexia			X	
Hiperuricemia				X
<b>Desórdenes gastro intestinales</b>				
Dolor abdominal	X			
Constipación		X		
Diarrea		X		
Distensión abdominal		X		
Dispepsia			X	
Desórdenes de la motilidad gastro intestinal			X	

Náusea			X	
Colonopatía fibrosa				X
Vómito				X
<b>Desórdenes en la piel y tejido subcutáneo</b>				
Rasquiña			X	
Prurito				X
<b>Desórdenes renales y urinarios</b>				
Hiperuricosuria				X

#### e) Descripción de Reacciones adversas seleccionadas

La mayoría de los reportes de la obstrucción en el ileocecal y el colon (colonopatía fibrosante) y colitis en pacientes con fibrosis quística se presentan durante el uso de altas dosis de preparaciones de enzimas pancreáticas. La colonopatía fibrosante ha sido reportada con todas las preparaciones enzimáticas pancreáticas. En estudios de caso-control, la concentración, formulación, cubierta de los productos utilizados o co-medificación no están asociados con el riesgo de colonopatía. Desde la restricción de la dosis recomendada a un máximo de 10.000 Unidades de Ph.Eur./Lipasa/kg/diarios, la incidencia en la aparición de colonopatía fibrosante ha disminuido. La posibilidad de obstrucción intestinal se puede considerar si ocurren síntomas sugestivos de obstrucción gastrointestinal. Ya que la secreción de fluido puede ser un factor del desarrollo de una obstrucción intestinal, se debe tener cuidado en mantener la hidratación, especialmente en climas calientes

Altas dosis de enzimas pancreáticas han sido asociadas con hiperuricosuria e hiperuricemia. La excreción de ácido úrico en la orina debe ser monitoreada durante los tratamientos con altas dosis.

#### d) Población Pediátrica

Ocho estudios clínicos de fase 3 realizados con 332 sujetos tratados con pancreatina y de los cuales 4 estudios con 158 sujetos se realizaron especialmente en población pediátrica entre las edades de 0.9 a 24.4 años. La edad promedio en estos estudios osciló entre 7.75 a 12.7 años.

#### e) Otras poblaciones especiales

Los estudios son insuficientes para el uso en otro tipo de población, no se observaron diferencias clínicas relevantes en otras poblaciones especiales tales como, ancianos, pacientes con deficiencia hepática, pacientes con otros desórdenes o un genotipo específico.

#### Interacciones:

### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Se podrá necesitar suplemento con ácido fólico, ya que las enzimas pancreáticas pueden afectar la absorción del ácido fólico.

**Vía de administración: Oral**

### **Dosificación y Grupo etario:**

#### **Posología y forma de administración**

#### **Forma de administración**

#### **Uso oral**

La Pancreatina debe ser tomada con las comidas/refrigerios o inmediatamente después si se olvida. Las cápsulas/microtabletas deben ser tragadas enteras sin masticar, si es posible. Los pacientes deben tomar abundante agua.

#### **Sólo cápsulas:**

Si se dificulta tragar las cápsulas, éstas se pueden abrir y agregar las microtabletas a una pequeña cantidad de comida suave, la cual se debe tomar inmediatamente sin masticar.

#### **Posología**

Iniciar la terapia con una dosis baja y ajustar dependiendo de la severidad de la insuficiencia pancreática, condición subyacente que causa la insuficiencia pancreática y tamaño /composición de las comidas. El ajuste debe estar basado en análisis estándar es decir, estudios de la grasa en las heces, y concentración de la elastasa-1 fecal.

#### **Población pediátrica**

**500-4.000 unidades Ph.Eur de lipasa por gramo de grasa ingerida**

#### **Adultos**

Se recomienda una dosis de 20.000-75.000 unidades de Ph,Eur de lipasa por comida y 10.000-25.000 Unidades de Ph.Eur de lipasa por refrigerio, aunque se pueden necesitar dosis mas altas para controlar la esteatorrea

**En pacientes con Fibrosis quística: Dosis máxima diaria : 10.000 Unidades de Ph.Eur. de Lipasa por kg de peso corporal por día.**

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

**Norma farmacológica: 8.1.6.0.N20**

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir versión octubre de 2011 para los productos de la referencia.**

### 3.2.3.16 OCTAPLEX

Expediente : 19989642  
Radicado : 2017115731 / 2017183823  
Fecha : 15/12/2017  
Interesado : Biospifar S.A.

Composición: Cada frasco ampolla con el polvo liofilizado contiene:

- 440UI de Factor II de coagulación entre 220-760 IU
- 300UI de Factor VII de coagulación entre 180-480 IU
- 500UI de Factor IX de coagulación
- 460UI de Factor X de coagulación entre 360-600 IU
- 370UI de Proteína C entre 140-620 IU
- 200UI de Proteína S entre 140-640 IU
- 250UI de Heparina (100-250 UI)

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Profilaxis, reposición perioperatoria y tratamiento de sangrados en pacientes con deficiencia adquirida o congénita de los factores de coagulación II, VII, IX y/o X.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes enumerados en la sección.
- Alergia conocida a la heparina o antecedentes de trombocitopenia inducida por la heparina.

Precauciones y advertencias: Se debe buscar el consejo de un especialista con experiencia en el manejo de los trastornos de la coagulación. En pacientes con déficit adquirido de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K (por ejemplo, como la inducida por el tratamiento con antagonistas de la vitamina K), Octaplex sólo debe utilizarse si es necesaria una corrección rápida de los niveles del complejo de protrombina, como en los sangrados mayores o cirugía de emergencia. En otros casos, la reducción de la dosis del antagonista de la vitamina K y/o la administración de vitamina K suele ser suficiente.

Los pacientes que reciben un antagonista de la vitamina K pueden tener un estado hipercoagulable subyacente y la infusión del concentrado del complejo de protrombina puede exacerbar esta situación.

En el déficit congénito de cualquiera de los factores dependientes de la vitamina K, se debe utilizar un producto del factor de coagulación específico cuando esté disponible.

Si se producen reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico, debe interrumpirse inmediatamente la infusión. En caso de shock, se debe implementar el tratamiento médico estándar para el shock.

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o del plasma humano se toman medidas estándar que incluyen: la selección de los donantes, el análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación/eliminación de virus.

A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados con sangre o plasma humano, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes y a otros patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus envueltos como el VIH, el VHB y el VHC. Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado frente a virus no envueltos tales como el VHA y el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para las mujeres embarazadas (infección fetal) y para las personas con inmunodeficiencia o una eritropoyesis aumentada (por ejemplo, la anemia hemolítica).

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Octaplex a un paciente, se registren el nombre y el número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Se recomienda una vacunación adecuada (hepatitis A y B) en pacientes que reciben de forma regular/repetida productos del complejo de protrombina derivados del plasma humano.

Existe el riesgo de trombosis o de coagulación intravascular diseminada cuando los pacientes con déficit congénito o adquirido son tratados con complejo de protrombina humana, en particular, con dosis repetidas. Los pacientes tratados con complejo de protrombina humana deben ser observados estrechamente para detectar signos o síntomas de coagulación intravascular o de trombosis. Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, se debe realizar una estrecha vigilancia cuando se administre el complejo de protrombina humana a pacientes con antecedentes de enfermedades coronarias, a pacientes con enfermedades hepáticas, a pacientes en el peri- o post-operatorio, a neonatos o a pacientes con

riesgo de eventos tromboembólicos o de coagulación intravascular diseminada. En cada una de estas situaciones, debe sopesarse el beneficio potencial del tratamiento frente al riesgo de estas complicaciones.

No se dispone de datos sobre el uso de Octaplex en caso de sangrado perinatal, debido al déficit de vitamina K en los recién nacidos.

Octaplex contiene 75 - 125 mg de sodio por vial. Esto debe ser considerado en pacientes con una dieta controlada en sodio.

#### Reacciones adversas:

##### Trastornos del sistema inmunológico:

- La terapia de reemplazo en raras ocasiones ( $\square 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) puede llevar a la formación de anticuerpos circulantes que inhiben uno o más de los factores del complejo de Protrombina humana. Si se producen tales inhibidores, la afección se manifestará como una respuesta clínica insuficiente.
- En los estudios clínicos con Octaplex no se han observado reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico, ni un aumento en la temperatura corporal, aunque pueden ocurrir en raras ocasiones ( $\square 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ).

##### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

- No se ha observado un aumento de la temperatura corporal, aunque puede ocurrir en raras ocasiones ( $\square 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ).

##### Trastornos vasculares:

- Existe el riesgo de episodios tromboembólicos después de la administración del complejo de protrombina humana.

##### Trastornos del sistema nervioso:

- Raras veces ocurren cefaleas ( $\square 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ).

##### Investigaciones:

- Se ha observado un aumento transitorio de las transaminasas hepáticas ( $\square 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ).

##### Otros:

Octaplex contiene heparina. Por lo tanto, raramente puede ser observada una alergia repentina inducida por la reducción del recuento de plaquetas en sangre por debajo de  $100.000/\mu\text{l}$  o el 50 % del recuento inicial (trombocitopenia tipo II). En pacientes sin hipersensibilidad previa a la heparina, esta disminución de los trombocitos puede ocurrir 6 - 14 días después del inicio del tratamiento. En pacientes con hipersensibilidad previa a la heparina, esta reducción puede ocurrir dentro de unas pocas horas. El tratamiento con Octaplex debe detenerse inmediatamente en pacientes que presenten esta reacción alérgica. Estos pacientes no deben recibir medicamentos que contengan heparina en el futuro.

##### Interacciones:

- los productos del complejo de protrombina humana neutralizan el efecto del tratamiento con antagonistas de la vitamina K, pero no se conocen interacciones con otros medicamentos.
- Interferencia con las pruebas biológicas:
- Cuando se realizan ensayos de coagulación que son sensibles a la heparina en pacientes que reciben altas dosis del complejo de protrombina humana, hay que tener en cuenta la heparina como un componente del producto administrado

Vía de administración: Octaplex debe administrarse por vía intravenosa

Dosificación y Grupo etario: La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad del trastorno, de la localización e intensidad del sangrado y del estado clínico del paciente.

Hemorragia y profilaxis perioperatoria de la hemorragia durante el tratamiento con antagonistas de la vitamina K:

La dosis dependerá de la INR antes del tratamiento y de la INR diana.

La dosis única no debe exceder las 3.000 UI (120 ml de Octaplex).

Condición de venta: Uso Institucional

El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017014022 emitido mediante Acta No. 03 de 2017, numeral 3.2.3.6 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. 2017115731

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.1.3.2., 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, únicamente con la siguiente información:

**Composición:** Cada frasco ampolla con el polvo liofilizado contiene:

- 440UI de Factor II de coagulación entre 220-760 IU
- 300UI de Factor VII de coagulación entre 180-480 IU
- 500UI de Factor IX de coagulación
- 460UI de Factor X de coagulación entre 360-600 IU
- 370UI de Proteína C entre 140-620 IU
- 200UI de Proteína S entre 140-640 IU
- 250UI de Heparina (100-250 UI)

**Forma farmacéutica:** Polvo Liofilizado para reconstituir a solución inyectable

**Indicaciones:**

- Tratamiento y profilaxis perioperatoria de sangrados en deficiencia adquirida de los factores de coagulación del complejo de protrombina, como en la deficiencia ocasionada por el tratamiento con antagonistas de la vitamina K, o en caso de sobredosis de antagonistas de la vitamina K, cuando se requiere una rápida corrección de la deficiencia.
- Tratamiento y profilaxis perioperatoria de sangrados en deficiencia congénita de cualquiera de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, cuando no hay disponibles productos purificados de factores específicos de la coagulación.

**Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes enumerados en la sección.
- Alergia conocida a la heparina o antecedentes de trombocitopenia inducida por la heparina.

**Precauciones y advertencias:** Se debe buscar el consejo de un especialista con experiencia en el manejo de los trastornos de la coagulación. En pacientes con déficit adquirido de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K (por ejemplo, como la inducida por el tratamiento con antagonistas de la vitamina K), Octaplex sólo debe utilizarse si es necesaria una corrección rápida de los niveles del complejo de protrombina, como en los sangrados mayores o cirugía de emergencia. En otros casos, la



reducción de la dosis del antagonista de la vitamina K y/o la administración de vitamina K suele ser suficiente.

Los pacientes que reciben un antagonista de la vitamina K pueden tener un estado hipercoagulable subyacente y la infusión del concentrado del complejo de protrombina puede exacerbar esta situación.

En el déficit congénito de cualquiera de los factores dependientes de la vitamina K, se debe utilizar un producto del factor de coagulación específico cuando esté disponible.

Si se producen reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico, debe interrumpirse inmediatamente la infusión. En caso de shock, se debe implementar el tratamiento médico estándar para el shock.

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o del plasma humano se toman medidas estándar que incluyen: la selección de los donantes, el análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación/eliminación de virus.

A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados con sangre o plasma humano, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes y a otros patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus envueltos como el VIH, el VHB y el VHC. Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado frente a virus no envueltos tales como el VHA y el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para las mujeres embarazadas (infección fetal) y para las personas con inmunodeficiencia o una eritropoyesis aumentada (por ejemplo, la anemia hemolítica).

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Octaplex a un paciente, se registren el nombre y el número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Se recomienda una vacunación adecuada (hepatitis A y B) en pacientes que reciben de forma regular/repetida productos del complejo de protrombina derivados del plasma humano.

Existe el riesgo de trombosis o de coagulación intravascular diseminada cuando los pacientes con déficit congénito o adquirido son tratados con

complejo de protrombina humana, en particular, con dosis repetidas. Los pacientes tratados con complejo de protrombina humana deben ser observados estrechamente para detectar signos o síntomas de coagulación intravascular o de trombosis. Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, se debe realizar una estrecha vigilancia cuando se administre el complejo de protrombina humana a pacientes con antecedentes de enfermedades coronarias, a pacientes con enfermedades hepáticas, a pacientes en el peri- o post-operatorio, a neonatos o a pacientes con riesgo de eventos tromboembólicos o de coagulación intravascular diseminada. En cada una de estas situaciones, debe sopesarse el beneficio potencial del tratamiento frente al riesgo de estas complicaciones.

No se dispone de datos sobre el uso de Octaplex en caso de sangrado perinatal, debido al déficit de vitamina K en los recién nacidos.

Octaplex contiene 75 - 125 mg de sodio por vial. Esto debe ser considerado en pacientes con una dieta controlada en sodio.

#### Reacciones adversas:

##### Trastornos del sistema inmunológico:

- La terapia de reemplazo en raras ocasiones ( $\square 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) puede llevar a la formación de anticuerpos circulantes que inhiben uno o más de los factores del complejo de Protrombina humana. Si se producen tales inhibidores, la afección se manifestará como una respuesta clínica insuficiente.
- En los estudios clínicos con Octaplex no se han observado reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico, ni un aumento en la temperatura corporal, aunque pueden ocurrir en raras ocasiones ( $\square 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ).

##### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

- No se ha observado un aumento de la temperatura corporal, aunque puede ocurrir en raras ocasiones ( $\square 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ).

##### Trastornos vasculares:

- Existe el riesgo de episodios tromboembólicos después de la administración del complejo de protrombina humana.

##### Trastornos del sistema nervioso:

- Raras veces ocurren cefaleas ( $\square 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ).

##### Investigaciones:

- Se ha observado un aumento transitorio de las transaminasas hepáticas ( $\square 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ).

##### Otros:

Octaplex contiene heparina. Por lo tanto, raramente puede ser observada una alergia repentina inducida por la reducción del recuento de plaquetas en sangre por debajo de 100.000/ $\mu$ l o el 50 % del recuento inicial

(trombocitopenia tipo II). En pacientes sin hipersensibilidad previa a la heparina, esta disminución de los trombocitos puede ocurrir 6 - 14 días después del inicio del tratamiento. En pacientes con hipersensibilidad previa a la heparina, esta reducción puede ocurrir dentro de unas pocas horas. El tratamiento con Octaplex debe detenerse inmediatamente en pacientes que presenten esta reacción alérgica. Estos pacientes no deben recibir medicamentos que contengan heparina en el futuro.

#### Interacciones:

- los productos del complejo de protrombina humana neutralizan el efecto del tratamiento con antagonistas de la vitamina K, pero no se conocen interacciones con otros medicamentos.
- Interferencia con las pruebas biológicas:
- Cuando se realizan ensayos de coagulación que son sensibles a la heparina en pacientes que reciben altas dosis del complejo de protrombina humana, hay que tener en cuenta la heparina como un componente del producto administrado

Vía de administración: Octaplex debe administrarse por vía intravenosa

Dosificación y Grupo etario: La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad del trastorno, de la localización e intensidad del sangrado y del estado clínico del paciente.

Hemorragia y profilaxis perioperatoria de la hemorragia durante el tratamiento con antagonistas de la vitamina K:

La dosis dependerá de la INR antes del tratamiento y de la INR diana.

La dosis única no debe exceder las 3.000 UI (120 ml de Octaplex).

Condición de venta: Uso Institucional

Norma Farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el inserto debe ajustarse a las indicaciones aprobadas en el presente concepto.

### 3.2.3.17 INFASURF 3.0 y 6.0 mL

Expediente : 19976566/19976563  
Radicado : 2017066242/ 2017153078  
Fecha : 20/10/2017  
Interesado : BCN Medical S.A  
Composición:

- Cada vial de 3 mL contiene 105mg de fosfolipidos (extracto de surfactante pulmonar bovino)
- Cada vial de 6 mL contiene 210mg de fosfolipidos (extracto de surfactante pulmonar bovino)

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones:

Coadyuvante en la prevención y tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria (SDR) del neonato prematuro (Enfermedad membrana hialina).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los componentes
- Primer trimestre de embarazo
- Úsese con precaución en pacientes con hipertensión, insuficiencia cardiaca, tiroxiosis, y en pacientes con úlcera péptica

Precauciones y advertencias:

La administración de surfactantes exógenos, incluyendo infasurf®, a menudo mejora rápidamente la oxigenación y la distensibilidad pulmonar. Después de la administración de infasurf®, los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente de manera que la terapia de oxígeno y el apoyo de ventilación puedan ser modificados en respuesta a los cambios en el estatus respiratorio.

Reacciones Adversas: Las reacciones adversas más comunes que se asociaron con el procedimiento de dosificación de infasurf® en las pruebas controladas fueron cianosis (65%), obstrucción de vías respiratorias (39%), bradicardia (34%), reflujo de surfactante en el tubo endotraqueal (21%), requerimiento de ventilación manual (16%) re-intubación (3%). Estos eventos fueron generalmente pasajeros y

no se asociaron con complicaciones serias o muerte. La incidencia de complicaciones comunes en los prematuros y el SDR en las cuatro pruebas controladas de Infasurf® se presentan en la Tabla 3. La profilaxis y los resultados del estudio del tratamiento para cada surfactante están combinados

Tabla 3. **Complicaciones comunes de Prematuridad y SDR en pruebas controladas.**

<b>Complicación</b>	<b>Infasurf® (N=1001)%</b>	<b>Palmitato de Colfosceril (N=978%)</b>	<b>Infasurf® (N=553)%</b>	<b>Beractant (N=566)%</b>
<b>Apnea</b>	<b>61</b>	<b>61</b>	<b>76</b>	<b>76</b>
<b>Ductus arterioso</b>				
<b>Persistente (PDA)</b>	<b>47</b>	<b>48</b>	<b>45</b>	<b>48</b>
<b>Hemorragia intracraneal</b>	<b>29</b>	<b>31</b>	<b>36</b>	<b>36</b>
<b>Hemorragia intracraneal Severa<sup>a</sup></b>	<b>12</b>	<b>10</b>	<b>9</b>	<b>7</b>
<b>IVH y PVL<sup>b</sup></b>	<b>7</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>5</b>
<b>Sepsis</b>	<b>20</b>	<b>22</b>	<b>28</b>	<b>27</b>
<b>Escapes de aire pulmonar</b>	<b>12</b>	<b>22</b>	<b>15</b>	<b>15</b>
<b>Enfisema Intersticial Pulmonar</b>	<b>7</b>	<b>17</b>	<b>10</b>	<b>10</b>
<b>Hemorragia pulmonar</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>6</b>
<b>Enterocolitis Necrotizante</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>17</b>	<b>18</b>

<sup>a</sup> Grado III y IV por el método de Papile

<sup>b</sup> Paciente con ambas: Hemorragia ventricular y Leucomalacia periventricular

Interacciones: Infasurf

Vía de administración: Intratraqueal

Dosificación y Grupo Etario:

Debe ser administrado por personal entrenado con experiencia en la administración del medicamento y dentro de las salas de cuidado intensivo para el recién nacido, Cada dosis sugerida de Infasurf ® es 3 mililitros/Kg de peso corporal al momento del nacimiento. Ha sido suministrado cada 12 horas para un total de hasta 3 dosis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017010951 del 18 de Septiembre de 2017, conceptuado en el Acta No. 17 de 2017 Primera Parte SEMPB, numeral 3.1.3.1., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia, con el fin de continuar con el proceso de renovación

- Evaluación Farmacológica
- Aprobación de Inserto allegado bajo radicado 2017066242 (Folio 474)

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 17 de 2017 Primera Parte SEMPB, numeral 3.1.3.1., 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 vial de 3 mL contiene 105mg de fosfolípidos (extracto de surfactante pulmonar bovino)
- Cada vial de 6 mL contiene 210mg de fosfolípidos (extracto de surfactante pulmonar bovino)

## Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

### Indicaciones:

Coadyuvante en la prevención y tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria (SDR) del neonato prematuro (Enfermedad membrana hialina).

### Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los componentes
- Primer trimestre de embarazo
- Úsese con precaución en pacientes con hipertensión, insuficiencia cardiaca, tiroxicosis, y en pacientes con úlcera péptica

### Precauciones y advertencias:

La administración de surfactantes exógenos, incluyendo infasurf®, a menudo mejora rápidamente la oxigenación y la distensibilidad pulmonar. Después de la administración de infasurf®, los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente de manera que la terapia de oxígeno y el apoyo de ventilación puedan ser modificados en respuesta a los cambios en el estatus respiratorio.

**Reacciones Adversas:** Las reacciones adversas más comunes que se asociaron con el procedimiento de dosificación de infasurf ® en las pruebas controladas fueron cianosis (65%), obstrucción de vías respiratorias (39%), bradicardia (34%), reflujo de surfactante en el tubo endotraqueal (21%), requerimiento de ventilación manual (16%) re-intubación (3%). Estos eventos fueron generalmente pasajeros y no se asociaron con complicaciones serias o muerte. La incidencia de complicaciones comunes en los prematuros y el SDR en las cuatro pruebas controladas de Infasurf ® se presentan en la Tabla 3. La profilaxis y los resultados del estudio del tratamiento para cada surfactante están combinados

Tabla 3. Complicaciones comunes de Prematuridad y SDR en pruebas controladas.

Complicación	Infasurf ® (N=1001)%	Palmitato de Colfosceril (N=978%)	Infasurf® (N=553)%	Beractant (N=566)%
Apnea	61	61	76	76

Ductus arterioso				
Persistente (PDA)	47	48	45	48
Hemorragia intracraneal	29	31	36	36
Hemorragia intracraneal Severa <sup>a</sup>	12	10	9	7
IVH y PVL <sup>b</sup>	7	3	5	5
Sepsis	20	22	28	27
Escapes de aire pulmonar	12	22	15	15
Enfisema Intersticial Pulmonar	7	17	10	10
Hemorragia pulmonar	7	7	7	6
Enterocolitis Necrotizante	5	5	17	18

<sup>a</sup> Grado III y IV por el método de Papile

<sup>b</sup> Paciente con ambas: Hemorragia ventricular y Leucomalacia periventricular

**Interacciones: Infasurf**

**Vía de administración: Intratraqueal**

**Dosificación y Grupo Etario:**

Debe ser administrado por personal entrenado con experiencia en la administración del medicamento y dentro de las salas de cuidado intensivo para el recién nacido, Cada dosis sugerida de Infasurf® es 3 mililitros/Kg de peso corporal al momento del nacimiento. Ha sido suministrado cada 12 horas para un total de hasta 3 dosis.

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



## Norma farmacológica: 16.7.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado bajo radicado 2017066242 para el producto de la referencia.

### 3.2.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

#### 3.2.4.1 GAMMANORM® 20mL

Expediente : 20030787  
Radicado : 2017182377  
Fecha : 13/12/2017  
Interesado : Biospifar S.A.

Composición: Cada mL contiene Inmunoglobulina Humana Normal 165 mg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Terapia de reemplazo: tratamiento sustitutivo en adultos y niños en síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como:

Agammaglobulinemia congénita y hipogammaglobulinemia.

Inmunodeficiencia variable común (idcvc).

Inmunodeficiencia combinada severa (scid).

Deficiencia subclase igg con infecciones recurrentes.

Terapia de reposición en mieloma o leucemia linfática crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes. no se aceptan las otras indicaciones propuestas por cuanto no existe evidencia científica clínica suficiente de la utilidad de las inmunoglobulinas en esas patologías

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alguno de los componentes.

Gammanorm no se debe administrar por vía intravenosa.

Gammanorm no se debe administrar por vía intramuscular en casos de trombocitopenia grave y en otros trastornos de la hemostasia.

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

Nuevas indicaciones:

- Agammaglobulinemia congénita y hipogammaglobulinemia.
- Inmunodeficiencia variable común (IDCVC).

- Inmunodeficiencia combinada severa (SCID)
- Deficiencia subclase IgG con infecciones recurrentes.
- Terapia de reposición en mieloma o leucemia linfática crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.
- Polirradiculopatía desmielinizante crónica inflamatoria (PDCI).
- Neuropatía motora multifocal (MMN)

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que debido a que la información presentada no soporta las indicaciones solicitadas (Polirradiculopatía desmielinizante crónica inflamatoria (PDCI), Neuropatía motora multifocal (MMN)) ya que lo anexado corresponde a artículos, por tanto se debe allegar estudios clínicos que justifiquen las indicación para el producto de la referencia.

### 3.2.4.3 ACTEMRA® SOLUCIÓN INYECTABLE 162mg/0.9mL

Expediente : 20062328  
Radicado : 2017027406 / 2017172636  
Fecha : 27/11/2017  
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición: Cada jeringa prellenada con 0.9 mL contiene 162 mg de tocilizumab.

Forma Farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tocilizumab, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de artritis reumatoidea activa moderada a severa en pacientes adultos que respondieron en forma inadecuada o que fueron intolerantes a terapia previa con uno o más modificadores de la enfermedad o antagonistas del factor de necrosis tumoral. En estos pacientes tocilizumab puede darse como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato, o cuando no puede continuarse el tratamiento con metotrexato.

Contraindicaciones:

- Infecciones: En pacientes tratados con inmunodepresores, el tocilizumab inclusive, se han descrito infecciones graves, a veces con un desenlace. El tratamiento con tocilizumab no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas. Si un paciente contrae una infección grave, debe suspenderse la administración de tocilizumab hasta que la infección esté controlada. los

profesionales sanitarios deben ser prudentes ante la posibilidad de utilizar tocilizumab en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con enfermedades subyacentes (como diverticulitis o diabetes) que puedan predisponerlos a padecer infecciones. se recomienda estar alerta para detectar las infecciones graves en pacientes que reciban tratamientos biológicos para la ar, la aijp o la aijs moderada o grave, dado que pueden disminuir los signos y síntomas de inflamación aguda debido a la supresión de los reactantes de fase aguda. se indicará a los pacientes o padres/tutores de menores con aijp o aijs que contacten inmediatamente con el profesional sanitario que los atiende si aparece cualquier síntoma indicativo de infección, con el fin de conseguir una evaluación rápida y administrar el tratamiento apropiado.

- Complicaciones de una diverticulitis: Se han notificado episodios de perforación diverticular como complicación de una diverticulitis en pacientes con ar. el tocilizumab debe usarse con cautela en pacientes con antecedentes de úlcera intestinal o diverticulitis. los pacientes con síntomas potencialmente indicativos de diverticulitis complicada, como dolor abdominal, deben someterse a un pronto examen para la detección temprana de una posible perforación gastrointestinal. -tuberculosis: como se recomienda en otros tratamientos biológicos de la ar, la aijs o la aijp, antes de la administración de tocilizumab debe realizarse a los pacientes una prueba de infección tuberculosa latente. los pacientes con tuberculosis latente deben recibir tratamiento antimicrobacteriano convencional antes de iniciar la administración de tocilizumab.
- Vacunas: No deben administrarse vacunas vivas ni vivas atenuadas durante el tratamiento con tocilizumab, ya que no se ha determinado la seguridad clínica. no se conocen datos sobre transmisión secundaria de infecciones de personas que hayan recibido vacunas vivas a pacientes en tratamiento con tocilizumab. se recomienda que, en la medida de lo posible, todos los pacientes, sobre todo los que padecen aijs o aijp, estén al día con todas sus vacunas, de acuerdo con las directrices actuales sobre inmunización (vacunación), antes de que comience el tratamiento con tocilizumab. el intervalo de tiempo entre una vacuna viva y el inicio de la administración de tocilizumab debe respetar las directrices actuales sobre vacunación en lo que respecta a fármacos inmunodepresores. reacciones de hipersensibilidad: se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia con desenlace fatal, en asociación con la infusión de tocilizumab. tras la comercialización se han descrito episodios de hipersensibilidad y anafilaxia graves, incluidos algunos casos de desenlace fatal, en pacientes que habían recibido diversas dosis de tocilizumab, con o sin tratamientos concomitantes de la artritis, premedicación y/o una reacción previa de hipersensibilidad. en algún caso, estos acontecimientos

adversos se han producido ya con la primera infusión de tocilizumab. debe estar disponible el tratamiento adecuado para el uso inmediato en caso de reacción anafiláctica durante la administración de tocilizumab. en caso de reacción anafiláctica o de otras reacciones alérgicas graves, se detendrá inmediatamente la administración de tocilizumab y se suspenderá su uso definitivamente.

- Hepatopatía activa e insuficiencia hepática: el tratamiento con tocilizumab, particularmente si se administra metotrexato a la vez, puede asociarse a aumentos de las transaminasas hepáticas; por ello, se requiere especial precaución ante la administración a pacientes con una hepatopatía activa o insuficiencia hepática.
- Reactivación vírica: se ha descrito reactivación vírica (p. ej.: virus de la hepatitis b) con tratamientos biológicos de la ar. en los estudios clínicos de tocilizumab se excluyó a los pacientes con un resultado positivo en las pruebas de cribado de hepatitis. -trastornos desmielinizantes: los médicos deben estar atentos a posibles síntomas de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central de nueva aparición. actualmente se desconoce el potencial de desmielinización central por el tocilizumab. -pruebas de laboratorio: \*neutropenia: el tratamiento con tocilizumab se ha asociado con un aumento de la incidencia de neutropenia. la neutropenia relacionada con el tratamiento no se acompañó de infección grave en los estudios clínicos. se procederá con especial cautela cuando se considere el tratamiento con tocilizumab de pacientes con cifras bajas de neutrófilos, por ejemplo con un  $\text{ran} < 2 \times 10^9/\text{l}$ . no se recomienda el tratamiento de pacientes con un  $\text{ran} < 0,5 \times 10^9/\text{l}$ . la cifra de neutrófilos en la ar debe controlarse a las 4 - 8 semanas de iniciado el tratamiento y posteriormente según las buenas prácticas clínicas. para las modificaciones posológicas recomendadas según los resultados analíticos del ran. en la aijp y la aijs, el recuento de neutrófilos debe controlarse en el momento de la segunda infusión y posteriormente según las buenas prácticas clínicas. \*trombocitopenia: el tratamiento con tocilizumab se ha asociado con una reducción del número de plaquetas. la reducción del recuento plaquetario relacionada con el tratamiento no se acompañó de episodios graves de hemorragia en los estudios clínicos. se procederá con especial cautela cuando se considere el tratamiento con tocilizumab de pacientes con un recuento plaquetario  $< 100 \times 10^3/\text{ml}$ . No se recomienda el tratamiento de pacientes con un recuento plaquetario  $< 50 \times 10^3/\text{ml}$ . la cifra de plaquetas en la ar debe controlarse a las 4 - 8 semanas de iniciado el tratamiento y posteriormente según las buenas prácticas clínicas. para las modificaciones posológicas recomendadas según el recuento plaquetario. en la aijp y la aijs, la cifra de plaquetas debe controlarse en el momento de la segunda infusión y

posteriormente según las buenas prácticas clínicas. \*elevación de las transaminasas hepáticas: en los estudios clínicos se han observado aumentos leves y moderados de las transaminasas hepáticas durante el tratamiento con tocilizumab sin progresión a lesión hepática. la frecuencia de estos aumentos fue mayor cuando se utilizaron medicamentos potencialmente hepatotóxicos (p. ej.: mtx) en combinación con tocilizumab. se procederá con especial cautela cuando se considere el tratamiento con tocilizumab de pacientes con las transaminasas alat o asat elevadas > 1.5 veces el lsn. en los pacientes con valores de alat o asat > 5 veces el lsn no está recomendado el tratamiento. las cifras de alat y asat deben controlarse en la ar a las 4 - 8 semanas de iniciado el tratamiento y posteriormente según las buenas prácticas clínicas. para las modificaciones posológicas recomendadas según las cifras de transaminasas, véase el apartado 2.2 posología y forma de administración. en la aijp y la aijs, las cifras de alat y asat deben controlarse en el momento de la segunda infusión y posteriormente según las buenas prácticas clínicas. \*parámetros lipídicos: se han observado aumentos de parámetros lipídicos como colesterol total, triglicéridos o colesterol ligado a las ldl (lipoproteínas de baja densidad). los parámetros lipídicos deben evaluarse en la ar, la aijp y la aijs a las 4 - 8 semanas de iniciado el tratamiento con tocilizumab. en caso de hiperlipidemia, se tomarán las medidas pertinentes según las directrices clínicas locales. -embarazo: no hay datos adecuados sobre la utilización del tocilizumab en mujeres embarazadas. un estudio en monas no reveló ningún potencial dismorfogenético, pero arrojó un número mayor de abortos espontáneos/muertes embriofetales con una dosis alta. no se conoce la relevancia de estos datos para el ser humano. no debe utilizarse el tocilizumab durante el embarazo, salvo que haya una clara necesidad médica. -lactancia: no se sabe si el tocilizumab pasa a la leche materna. aunque se secretan inmunoglobulinas endógenas del isotipo igg en la leche materna, la absorción sistémica de tocilizumab a través del amamantamiento es improbable, ya que estas proteínas son rápidamente degradadas por proteólisis en el tubo digestivo. la decisión entre continuar o suspender la lactancia materna y continuar o suspender el tratamiento con tocilizumab debe tomarse teniendo en cuenta la importancia de la lactancia materna para el niño y el beneficio esperado del tratamiento con tocilizumab para la madre.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017010393 emitido mediante Acta No. 14 de 2017, numeral 3.3.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la modificación de indicaciones para el producto de la referencia.

Nuevas indicaciones:

Tocilizumab, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de artritis reumatoidea activa moderada a severa en pacientes adultos que respondieron en forma inadecuada o que fueron intolerantes a terapia previa con uno o más modificadores de la enfermedad o antagonistas del factor de necrosis tumoral. En estos pacientes Tocilizumab puede darse como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato, o cuando no puede continuarse el tratamiento con metotrexato.

Tocilizumab está indicado para el tratamiento de la arteritis de células gigantes (ACG) en pacientes adultos.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 14 de 2017 SEMPB, numeral 3.3.5., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las indicaciones, únicamente así:

Nuevas indicaciones:

**Tocilizumab, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de artritis reumatoidea activa moderada a severa en pacientes adultos que respondieron en forma inadecuada o que fueron intolerantes a terapia previa con uno o más modificadores de la enfermedad o antagonistas del factor de necrosis tumoral. En estos pacientes Tocilizumab puede darse como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato, o cuando no puede continuarse el tratamiento con metotrexato.**

**Tocilizumab está indicado para el tratamiento de la arteritis de células gigantes (ACG) en pacientes adultos que no han respondido adecuadamente o son intolerantes a la terapia con glucocorticoides.**

### 3.2.4.4 XGEVA® 120 mg / 1.7mL

Expediente : 20052945  
Radicado : 2017070269 / 2017171809  
Fecha : 24/11/2017  
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S

Composición:

Cada frasco ampolla contiene 120mg de Denosumab

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

#### Indicaciones:

Xgeva indicado en la prevención de complicaciones óseas (fractura patológica, radioterapia ósea, compresión de la médula espinal o cirugía ósea) en adultos con metástasis ósea de tumores sólidos

#### Eventos Óseos Relacionados

Xgeva está indicado en la prevención de complicaciones óseas (fractura patológica, radioterapia ósea, compresión de la médula espinal o cirugía ósea) en pacientes adultos con mieloma múltiple y en pacientes adultos con metástasis óseas de tumores sólidos.

#### Tumor de Células Gigantes del Hueso

Xgeva está indicado para el tratamiento del tumor de células gigantes del hueso en adultos, o adolescentes esqueléticamente maduros.

#### Hipercalcemia de la Malignidad

Xgeva está indicado para el tratamiento de hipercalcemia de la malignidad refractaria a bisfosfonato intravenoso.

#### Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a alguno de los componentes del medicamento.
- Hipocalcemia grave sin tratar.
- Embarazo y lactancia.

#### Advertencias y precauciones:

##### Hipocalcemia

En estudios clínicos realizados en pacientes con cáncer avanzado tratado con xgeva® o ácido zoledrónico, con mayor frecuencia se reportaron casos de hipocalcemia en el grupo tratado con xgeva® (9.6%), en comparación con el grupo que recibió ácido zoledrónico (5.0%). además, con mayor frecuencia se observó disminución grado 3 y grado 4 de los niveles de calcio en suero en pacientes que recibieron xgeva® en comparación con el grupo que recibió ácido zoledrónico.

La hipocalcemia preexistente se debe corregir antes de iniciar el tratamiento con xgeva®. Se requiere una complementación de calcio y vitamina d en todos los pacientes, a menos que se presente hipercalcemia. Puede ocurrir hipocalcemia durante la terapia con xgeva®. Se recomienda el monitoreo de los niveles de calcio en todos los pacientes al inicio y durante toda la duración del tratamiento especialmente en las primeras semanas.

El riesgo de desarrollar hipocalcemia aumenta con mayores grados de insuficiencia renal. El monitoreo regular de los niveles de calcio es especialmente importante en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min) o recibiendo diálisis

En el postmercado se ha reportado hipocalcemia grave sintomática. si se presenta hipocalcemia, es posible que se requiera una complementación adicional a corto plazo de calcio

### Infecciones de piel

En estudios clínicos en pacientes de cáncer avanzado que implica huesos, se reportó infecciones cutáneas que requirieron hospitalización (predominantemente celulitis). Se debe recomendar a los pacientes que soliciten asistencia médica inmediata si presentan signos o síntomas de celulitis.

### Osteonecrosis mandibular (onj)

Se confirmaron casos de osteonecrosis mandibular (onj por sus siglas en inglés) en el 1.8% de los pacientes tratados con xgeva® y un 1.3% en los pacientes tratados con ácido zoledronico. En estudios clínicos, la incidencia de onj fue más alta con exposiciones más prolongadas.

Pobre higiene oral, procedimientos dentales invasivos (p.ej. extracción dental), tratamiento con medicación anti-angiogénica, enfermedad periodontal o infección oral fueron factores de riesgo para onj en pacientes recibiendo xgeva® en los estudios clínicos.

El prescriptor debe realizar una exploración oral antes de iniciar el tratamiento con xgeva®, se recomienda una exploración dental con cuidados dentales preventivos adecuados antes de iniciar el tratamiento con xgeva®, especialmente en pacientes que tengan factores de riesgo de desarrollar onj. se deben mantener buenas prácticas de higiene bucal durante el tratamiento con xgeva®.

Mientras se encuentren bajo tratamiento, los pacientes deberán evitar procedimientos dentales invasivos. en aquellos pacientes que requieran procedimientos dentales invasivos que no puedan evitarse, el juicio clínico del médico tratante y/o el cirujano bucal deberán guiar el plan manejo de cada paciente basado en la evaluación individual beneficio/riesgo.

Los pacientes con sospecha o diagnóstico de onj mientras se encuentren bajo tratamiento con xgeva® deberán recibir cuidados de un dentista o cirujano bucal. en pacientes que desarrollen onj durante el tratamiento con xgeva®, debe



considerarse una interrupción temporal del tratamiento basado en la evaluación individual beneficio/riesgo hasta que la condición se resuelva.

### Fractura femoral atípica

Se ha reportado fractura femoral atípica con xgeva®, con traumatismo leve o sin él, puede ocurrir fractura femoral atípica en la región sub-trocanterea y diáfisis del fémur y puede ser bilateral. Los hallazgos radiográficos caracterizan estos eventos. También se ha reportado fractura femoral atípica en pacientes con ciertas condiciones co-mórbidas (p.ej. deficiencia de vitamina d, artritis reumatoide, hipofosfatasa) y con el uso de ciertos agentes farmacéuticos (p.ej. bifosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). También han ocurrido estos eventos sin terapia anti-resorción. Durante el tratamiento con xgeva®, debe aconsejarse a los pacientes que reporte cualquier dolor inusual en muslos, cadera, o ingle. Los pacientes que presenten dichos síntomas deben ser evaluados para buscar alguna fractura femoral incompleta, y también debe examinarse el fémur contralateral.

Hipercalcemia después de la suspensión del tratamiento en pacientes con esqueletos en crecimiento.

Se ha reportado hipercalcemia clínicamente significativa semanas a meses después de la discontinuación del tratamiento con xgeva® en aquellos pacientes con esqueletos en crecimiento al momento de iniciar el tratamiento. Se deben vigilar signos y síntomas de hipercalcemia en los pacientes y tratar apropiadamente.

### Fármacos con el mismo ingrediente activo

Xgeva® contiene el mismo ingrediente activo que se encuentra en prolia (denosumab). Los pacientes bajo tratamiento con xgeva® no deben recibir prolia.

Embarazo y lactancia:

### Embarazo

No hay datos adecuados en mujeres embarazadas. No se recomienda el uso de xgeva® en mujeres embarazadas. Debe aconsejarse a las mujeres el evitar embarazarse durante y por lo menos 5 meses después del tratamiento con xgeva®.

El auc a niveles de exposición hasta 16 veces superiores al nivel de exposición en seres humanos (120 mg cada 4 semanas), el denosumab no mostró indicios de afectación de la fertilidad en monos cynomolgus hembras

En un estudio con monos cynomolgus a los que se administró denosumab durante el periodo equivalente al primer trimestre a exposiciones de auc hasta 10 veces más altas que la dosis humana (120 mg cada 4 semanas), no hubo evidencia de daño materno o fetal. En este estudio, no se examinaron los nódulos linfáticos fetales.

En otro estudio con monos cynomolgus a los que se administró denosumab durante todo el embarazo a exposiciones de auc hasta 12 veces más altas que la dosis humanas (120 mg cada 4 semanas), hubo aumento de muertes fetales y postnatales; el crecimiento óseo anormal resultante en una resistencia ósea reducida, disminución de la hematopoyesis, y malformación dental; ausencia de nódulos linfáticos periféricos; y disminución del crecimiento neonatal. no hubo evidencia de daño materno antes del parto; efectos adversos maternos ocurrieron infrecuentemente durante el parto. el desarrollo de las glándulas mamarias maternas fue normal.

Los estudios realizados en ratones con genes inactivados sugieren que la ausencia del rankl podría interferir en la maduración de las glándulas mamarias de las madres, conduciendo así a una insuficiencia en la lactancia posparto.

Lactancia:

Se desconoce si el denosumab se excreta en la leche humana. Como el denosumab tiene el potencial de ocasionar reacciones adversas en lactantes amamantados, se deberá elegir entre suspender la lactancia materna o suspender la administración del medicamento.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017012150 emitido mediante Acta No. 01 de 2017, numeral 3.2.4.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 3 de Noviembre de 2017
- Información para prescribir versión 3 de Noviembre de 2017

Nuevas indicaciones

### Eventos Óseos Relacionados

Xgeva está indicado en la prevención de complicaciones óseas (fractura patológica, radioterapia ósea, compresión de la médula espinal o cirugía ósea) en pacientes adultos con mieloma múltiple y en pacientes adultos con metástasis óseas de tumores sólidos.

### Tumor de Células Gigantes del Hueso

Xgeva está indicado para el tratamiento del tumor de células gigantes del hueso en adultos, o adolescentes esqueléticamente maduros.

### Hipercalcemia de la Malignidad

Xgeva está indicado para el tratamiento de hipercalcemia de la malignidad refractaria a bisfosfonato intravenoso.

### Nuevas precauciones y advertencias:

Es importante que se instituya una ingesta adecuada de calcio y vitamina D en todos los pacientes que reciban XGEVA.

### Hipocalcemia

En estudios clínicos realizados en pacientes con cáncer avanzado tratado con XGEVA o ácido zoledrónico, con mayor frecuencia se reportaron casos de hipocalcemia en el grupo tratado con XGEVA (9,6%), en comparación con el grupo que recibió ácido zoledrónico (5,0%). Además, con mayor frecuencia se observó disminución grado 3 y grado 4 de los niveles de calcio en suero en pacientes que recibieron XGEVA en comparación con el grupo que recibió ácido zoledrónico.

La hipocalcemia preexistente se debe corregir antes de iniciar el tratamiento con XGEVA. Se requiere una suplementación de calcio y vitamina D en todos los pacientes, a menos que se presente hipercalcemia. Puede ocurrir hipocalcemia durante la terapia con XGEVA. Se recomienda el monitoreo de los niveles de calcio en todos los pacientes al inicio y durante toda la duración del tratamiento especialmente en las primeras semanas.

El riesgo de desarrollar hipocalcemia aumenta con mayores grados de insuficiencia renal. El monitoreo regular de los niveles de calcio es especialmente importante en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 mL/min) o recibiendo diálisis.

En la postcomercialización se ha reportado hipocalcemia sintomática severa. Si se presenta hipocalcemia, es posible que se requiera una suplementación adicional de calcio a corto plazo.

### Infecciones de la Piel

En estudios clínicos en pacientes de cáncer avanzado que involucra hueso, se reportaron infecciones cutáneas que requirieron hospitalización (predominantemente celulitis). Se debe recomendar a los pacientes que soliciten asistencia médica inmediata si presentan signos o síntomas de celulitis.

### Osteonecrosis Mandibular (ONJ)

Se confirmaron casos de osteonecrosis mandibular (ONJ por sus siglas en inglés) en el 1,8% de los pacientes tratados con XGEVA y un 1,3% en los pacientes tratados con ácido zoledrónico. En estudios clínicos, la incidencia de ONJ fue más alta con exposiciones más prolongadas.

En los estudios clínicos, una pobre higiene oral, procedimientos dentales invasivos (p.ej. extracción dental), tratamiento con medicación antiangiogénica, enfermedad periodontal o infección oral; fueron factores de riesgos para ONJ en pacientes recibiendo XGEVA.

El prescriptor debe realizar una examinación oral antes de iniciar el tratamiento con XGEVA, se recomienda una exploración dental con cuidados dentales preventivos adecuados antes de iniciar el tratamiento con XGEVA, especialmente en pacientes que tengan factores de riesgo de desarrollar ONJ. Se deben mantener buenas prácticas de higiene bucal durante el tratamiento con XGEVA.

Mientras se encuentren bajo tratamiento, los pacientes deberán evitar procedimientos dentales invasivos. En aquellos pacientes que requieran procedimientos dentales invasivos que no puedan evitarse, el juicio clínico del médico tratante y/o el cirujano oral deberán guiar el plan de manejo de cada paciente basado en la evaluación individual beneficio/riesgo.

Los pacientes con sospecha o diagnóstico de ONJ mientras se encuentren bajo tratamiento con XGEVA deberán recibir cuidados de un dentista o cirujano oral. En pacientes que desarrollen ONJ durante el tratamiento con XGEVA, debe considerarse una interrupción temporal del tratamiento basada en la evaluación individual beneficio/riesgo hasta que la condición se resuelva.

### Fractura Femoral Atípica

Se ha reportado fractura femoral atípica con XGEVA. Con traumatismo leve o sin él, pueden ocurrir fracturas femorales atípicas en la región subtrocantérica y diáfisis del fémur y pueden ser bilaterales. Los hallazgos radiográficos caracterizan estos eventos. También se han reportado fracturas femorales atípicas en pacientes con ciertas condiciones comórbidas (p.ej. deficiencia de vitamina D, artritis reumatoidea, hipofosfatemia) y con el uso de ciertos agentes farmacéuticos (p.ej. bisfosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). También han ocurrido estos eventos sin terapia antiresortiva. Durante el tratamiento con XGEVA, debe aconsejarse a los pacientes que reporten cualquier dolor nuevo o inusual en muslos, cadera, o ingle. Los pacientes que presenten dichos síntomas deben ser evaluados para buscar alguna fractura femoral incompleta, y también debe examinarse el fémur contralateral.

#### Hipercalcemia Después de la Suspensión del Tratamiento en Pacientes con Esqueletos en Crecimiento

Se ha reportado hipercalcemia clínicamente significativa en pacientes con esqueletos en crecimiento tratados con XGEVA, después de semanas a meses de la interrupción del tratamiento. Se deben vigilar signos y síntomas de hipercalcemia en los pacientes y tratar apropiadamente.

#### Fracturas Vertebrales Múltiples (FVM) Después de la Discontinuación del Tratamiento

Las Fracturas Vertebrales Múltiples (FVM), no debidas a metástasis óseas, pueden ocurrir después de la discontinuación del tratamiento con XGEVA, particularmente en pacientes con factores de riesgo tales como osteoporosis o fracturas previas.

Aconseje a los pacientes no interrumpir el tratamiento con XGEVA sin el concepto de su médico. Cuando el tratamiento con XGEVA es discontinuado, evaluar el riesgo individual de fracturas vertebrales.

#### Fármacos con el Mismo Ingrediente Activo

XGEVA contiene el mismo ingrediente activo que se encuentra en PROLIA® (denosumab). Los pacientes bajo tratamiento con XGEVA no deben recibir PROLIA

Nuevas reacciones adversas:  
Reacciones Adversas

#### Datos de Estudios Clínicos

A continuación se enlistan las reacciones adversas por clase de sistema de órganos corporales según el MedDRA, así como por frecuencia. A continuación se presentan las categorías de frecuencia basadas en tasas de eventos ocurridos durante un año:

Muy común	≥ 1 en 10
Común	≥ 1 en 100 y < 1 en 10
No común	≥ 1 en 1.000 y < 1 en 100
Rara	≥ 1 en 10.000 y < 1 en 1.000
Muy rara	< 1/10.000

Dentro de cada agrupación de frecuencia y clase de sistema de órganos, se presentan los efectos adversos en orden de gravedad decreciente

Clase de sistema de órganos según MedDRA	Categoría de frecuencia	Efecto adverso
Trastornos del sistema inmune	Raro	Hipersensibilidad al medicamento
Trastornos metabólicos y nutricionales	Muy común Común Raro	Hipocalcemia <sup>1, 2</sup> Hipofosfatemia Hipercalemia <sup>1, 3</sup>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Muy común	Disnea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Común Raro  Raro	Osteonecrosis mandibular <sup>1</sup> Fractura femoral atípica  Fracturas vertebrales múltiples después de la discontinuación del tratamiento <sup>1</sup>

Véase Características Clínicas: Advertencias y Precauciones.

2 Véase Características Clínicas: Reacciones Adversas, Datos de Postcomercialización.

3 Después de la suspensión del tratamiento en pacientes con esqueletos en crecimiento.

### Osteonecrosis Mandibular (ONJ)

En tres estudios clínicos fase III con controles activos en pacientes con neoplasias avanzadas involucrando hueso, se confirmó ONJ en 1,8% de los pacientes en el grupo con XGEVA (exposición mediana de 12,0 meses; rango 0,1 a 40,5) y 1,3% de los pacientes en el grupo con ácido zoledrónico. Los estudios en pacientes con cáncer mamario o prostático incluyeron una extensión en la fase de tratamiento con XGEVA (exposición mediana general de 14,9 meses; rango 0,1 a 67,2) (véase Propiedades Farmacológicas: Farmacocinética, Estudios Clínicos). La incidencia

ajustada paciente año (número de eventos por 100 pacientes año) de ONJ confirmado fue de 1,1% durante el primer año de tratamiento, 3,7% en el segundo año, y de 4,6% por año en adelante. El tiempo mediano para la ONJ fue de 20,6 meses (rango: 4 a 53).

En un ensayo clínico fase III doble ciego, con control activo en pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado, la ONJ se confirmó en el 4,1% de los pacientes del grupo de XGEVA (mediana de exposición de 15,8 meses; rango 1 a 49,8) y 2,8% de los pacientes en el grupo de ácido zoledrónico. Al finalizar la fase de doble ciego de este ensayo, en el grupo de XGEVA (exposición mediana de 19,4 meses; rango 1 a 52), la incidencia ajustada por paciente-año (número de eventos por 100 pacientes año) de ONJ confirmada fue del 2,0% durante el primer año de tratamiento, del 5,0% en el segundo año y del 4,5% por año en adelante. La mediana del tiempo hasta ONJ fue de 18,7 meses (rango: 1 a 44).

En un estudio clínico fase III controlado con placebo con una fase de extensión del tratamiento evaluando XGEVA en la prevención de metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata no metastásico (una población de pacientes para la cual XGEVA no está indicado), con exposición al tratamiento más prolongada de hasta 7 años, la incidencia ajustada paciente-año (número de eventos por 100 pacientes-año) de ONJ confirmada fue 1,1% durante el primer año de tratamiento, 3,0% en el segundo año, y 7,1% por año en adelante.

### Fracturas Femorales Atípicas

Se han informado fracturas femorales atípicas con XGEVA.

### Eventos de Hipersensibilidad Medicamentosa

En estudios clínicos en pacientes con neoplasias avanzadas involucrando hueso, los eventos de hipersensibilidad fueron raramente reportados en sujetos tratados con XGEVA.

### Datos de Postcomercialización

### Hipocalcemia Severa

Se han reportado casos graves, e incluso fatales de hipocalcemia sintomática.

### Reacciones de Hipersensibilidad

Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas.

## Dolor Musculoesquelético

Se ha reportado dolor musculoesquelético, incluyendo casos severos

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 01 de 2017 SEMNNIMB., numeral 3.2.4.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de precauciones y advertencias.**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto versión 3 de Noviembre de 2017**
- **Información para prescribir versión 3 de Noviembre de 2017**

## Nuevas indicaciones

### Eventos Óseos Relacionados

Xgeva está indicado en la prevención de complicaciones óseas (fractura patológica, radioterapia ósea, compresión de la médula espinal o cirugía ósea) en pacientes adultos con mieloma múltiple y en pacientes adultos con metástasis óseas de tumores sólidos.

### Tumor de Células Gigantes del Hueso

Xgeva está indicado para el tratamiento del tumor de células gigantes del hueso en adultos, o adolescentes esqueléticamente maduros.

### Hipercalcemia de la Malignidad

Xgeva está indicado para el tratamiento de hipercalcemia de la malignidad refractaria a bisfosfonato intravenoso.

## Nuevas precauciones y advertencias:

Es importante que se instituya una ingesta adecuada de calcio y vitamina D en todos los pacientes que reciban XGEVA.

## Hipocalcemia

En estudios clínicos realizados en pacientes con cáncer avanzado tratado con XGEVA o ácido zoledrónico, con mayor frecuencia se reportaron casos



de hipocalcemia en el grupo tratado con XGEVA (9,6%), en comparación con el grupo que recibió ácido zoledrónico (5,0%). Además, con mayor frecuencia se observó disminución grado 3 y grado 4 de los niveles de calcio en suero en pacientes que recibieron XGEVA en comparación con el grupo que recibió ácido zoledrónico.

La hipocalcemia preexistente se debe corregir antes de iniciar el tratamiento con XGEVA. Se requiere una suplementación de calcio y vitamina D en todos los pacientes, a menos que se presente hipercalcemia. Puede ocurrir hipocalcemia durante la terapia con XGEVA. Se recomienda el monitoreo de los niveles de calcio en todos los pacientes al inicio y durante toda la duración del tratamiento especialmente en las primeras semanas.

El riesgo de desarrollar hipocalcemia aumenta con mayores grados de insuficiencia renal. El monitoreo regular de los niveles de calcio es especialmente importante en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 mL/min) o recibiendo diálisis.

En la postcomercialización se ha reportado hipocalcemia sintomática severa. Si se presenta hipocalcemia, es posible que se requiera una suplementación adicional de calcio a corto plazo.

### Infecciones de la Piel

En estudios clínicos en pacientes de cáncer avanzado que involucra hueso, se reportaron infecciones cutáneas que requirieron hospitalización (predominantemente celulitis). Se debe recomendar a los pacientes que soliciten asistencia médica inmediata si presentan signos o síntomas de celulitis.

### Osteonecrosis Mandibular (ONJ)

Se confirmaron casos de osteonecrosis mandibular (ONJ por sus siglas en inglés) en el 1,8% de los pacientes tratados con XGEVA y un 1,3% en los pacientes tratados con ácido zoledrónico. En estudios clínicos, la incidencia de ONJ fue más alta con exposiciones más prolongadas.

En los estudios clínicos, una pobre higiene oral, procedimientos dentales invasivos (p.ej. extracción dental), tratamiento con medicación antiangiogénica, enfermedad periodontal o infección oral; fueron factores de riesgos para ONJ en pacientes recibiendo XGEVA.

El prescriptor debe realizar una examinación oral antes de iniciar el tratamiento con XGEVA, se recomienda una exploración dental con cuidados dentales preventivos adecuados antes de iniciar el tratamiento con XGEVA, especialmente en pacientes que tengan factores de riesgo de desarrollar ONJ. Se deben mantener buenas prácticas de higiene bucal durante el tratamiento con XGEVA.

Mientras se encuentren bajo tratamiento, los pacientes deberán evitar procedimientos dentales invasivos. En aquellos pacientes que requieran procedimientos dentales invasivos que no puedan evitarse, el juicio clínico del médico tratante y/o el cirujano oral deberán guiar el plan de manejo de cada paciente basado en la evaluación individual beneficio/riesgo.

Los pacientes con sospecha o diagnóstico de ONJ mientras se encuentren bajo tratamiento con XGEVA deberán recibir cuidados de un dentista o cirujano oral. En pacientes que desarrollen ONJ durante el tratamiento con XGEVA, debe considerarse una interrupción temporal del tratamiento basada en la evaluación individual beneficio/riesgo hasta que la condición se resuelva.

### Fractura Femoral Atípica

Se ha reportado fractura femoral atípica con XGEVA. Con traumatismo leve o sin él, pueden ocurrir fracturas femorales atípicas en la región subtrocantérica y diáfisis del fémur y pueden ser bilaterales. Los hallazgos radiográficos caracterizan estos eventos. También se han reportado fracturas femorales atípicas en pacientes con ciertas condiciones comórbidas (p.ej. deficiencia de vitamina D, artritis reumatoidea, hipofosfatemia) y con el uso de ciertos agentes farmacéuticos (p.ej. bisfosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). También han ocurrido estos eventos sin terapia antiresortiva. Durante el tratamiento con XGEVA, debe aconsejarse a los pacientes que reporten cualquier dolor nuevo o inusual en muslos, cadera, o ingle. Los pacientes que presenten dichos síntomas deben ser evaluados para buscar alguna fractura femoral incompleta, y también debe examinarse el fémur contralateral.

### Hipercalcemia Después de la Suspensión del Tratamiento en Pacientes con Esqueletos en Crecimiento

Se ha reportado hipercalcemia clínicamente significativa en pacientes con esqueletos en crecimiento tratados con XGEVA, después de semanas a

meses de la interrupción del tratamiento. Se deben vigilar signos y síntomas de hipercalcemia en los pacientes y tratar apropiadamente.

### Fracturas Vertebrales Múltiples (FVM) Después de la Discontinuación del Tratamiento

Las Fracturas Vertebrales Múltiples (FVM), no debidas a metástasis óseas, pueden ocurrir después de la discontinuación del tratamiento con XGEVA, particularmente en pacientes con factores de riesgo tales como osteoporosis o fracturas previas.

Aconseje a los pacientes no interrumpir el tratamiento con XGEVA sin el concepto de su médico. Cuando el tratamiento con XGEVA es discontinuado, evaluar el riesgo individual de fracturas vertebrales.

### Fármacos con el Mismo Ingrediente Activo

XGEVA contiene el mismo ingrediente activo que se encuentra en PROLIA® (denosumab). Los pacientes bajo tratamiento con XGEVA no deben recibir PROLIA

### Nuevas reacciones adversas: Reacciones Adversas

### Datos de Estudios Clínicos

A continuación se enlistan las reacciones adversas por clase de sistema de órganos corporales según el MedDRA, así como por frecuencia. A continuación se presentan las categorías de frecuencia basadas en tasas de eventos ocurridos durante un año:

Muy común	≥ 1 en 10
Común	≥ 1 en 100 y < 1 en 10
No común	≥ 1 en 1.000 y < 1 en 100
Rara	≥ 1 en 10.000 y < 1 en 1.000
Muy rara	< 1/10.000

Dentro de cada agrupación de frecuencia y clase de sistema de órganos, se presentan los efectos adversos en orden de gravedad decreciente

Clase de sistema de órganos según MedDRA	Categoría de frecuencia	Efecto adverso
--	-------------------------	----------------

Clase de sistema de órganos según MedDRA	Categoría de frecuencia	Efecto adverso
Trastornos del sistema inmune	Raro	Hipersensibilidad al medicamento
Trastornos metabólicos y nutricionales	Muy común Común Raro	Hipocalcemia <sup>1, 2</sup> Hipofosfatemia Hipercalcemia <sup>1, 3</sup>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Muy común	Disnea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Común Raro  Raro	Osteonecrosis mandibular <sup>1</sup> Fractura femoral atípica  Fracturas vertebrales múltiples después de la discontinuación del tratamiento <sup>1</sup>

### Osteonecrosis Mandibular (ONJ)

En tres estudios clínicos fase III con controles activos en pacientes con neoplasias avanzadas involucrando hueso, se confirmó ONJ en 1,8% de los pacientes en el grupo con XGEVA (exposición mediana de 12,0 meses; rango 0,1 a 40,5) y 1,3% de los pacientes en el grupo con ácido zoledrónico. Los estudios en pacientes con cáncer mamario o prostático incluyeron una extensión en la fase de tratamiento con XGEVA (exposición mediana general de 14,9 meses; rango 0,1 a 67,2). La incidencia ajustada paciente año (número de eventos por 100 pacientes año) de ONJ confirmado fue de 1,1% durante el primer año de tratamiento, 3,7% en el segundo año, y de 4,6% por año en adelante. El tiempo mediano para la ONJ fue de 20,6 meses (rango: 4 a 53).

En un ensayo clínico fase III doble ciego, con control activo en pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado, la ONJ se confirmó en el 4,1% de los pacientes del grupo de XGEVA (mediana de exposición de 15,8 meses; rango 1 a 49,8) y 2,8% de los pacientes en el grupo de ácido zoledrónico. Al finalizar la fase de doble ciego de este ensayo, en el grupo de XGEVA (exposición mediana de 19,4 meses; rango 1 a 52), la incidencia ajustada por paciente-año (número de eventos por 100 pacientes año) de ONJ confirmada fue del 2,0% durante el primer año de tratamiento, del 5,0% en el segundo año y del 4,5% por año en adelante. La mediana del tiempo hasta ONJ fue de 18,7 meses (rango: 1 a 44).

En un estudio clínico fase III controlado con placebo con una fase de extensión del tratamiento evaluando XGEVA en la prevención de metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata no metastásico (una población de pacientes para la cual XGEVA no está indicado), con exposición al tratamiento más prolongada de hasta 7 años, la incidencia ajustada paciente-

año (número de eventos por 100 pacientes-año) de ONJ confirmada fue 1,1% durante el primer año de tratamiento, 3,0% en el segundo año, y 7,1% por año en adelante.

### Fracturas Femorales Atípicas

Se han informado fracturas femorales atípicas con XGEVA.

### Eventos de Hipersensibilidad Medicamentosa

En estudios clínicos en pacientes con neoplasias avanzadas involucrando hueso, los eventos de hipersensibilidad fueron raramente reportados en sujetos tratados con XGEVA.

### Datos de Postcomercialización

#### Hipocalcemia Severa

Se han reportado casos graves, e incluso fatales de hipocalcemia sintomática.

#### Reacciones de Hipersensibilidad

Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas.

#### Dolor Musculoesquelético

Se ha reportado dolor musculoesquelético, incluyendo casos severos

### 3.2.4.5 NIMENRIX®

Expediente : 20051113  
Radicado : 2017030929 / 2017136890  
Fecha : 21/09/2017  
Interesado : Pfizer S.A.S.

#### Composición:

Cada dosis de 0.5mL contiene 5mcg de Polisacárido de Neisseria Meningitidis Grupo A\*, 5mcg de Polisacárido de Neisseria Meningitidis Grupo C\*, 5mcg de Polisacárido de Neisseria Meningitidis Grupo W-135\* y 5mcg de Polisacárido de

Neisseria Meningitidis Grupo Y \* (\* Conjugados Con Proteína Transportadora de Toxoide Tetánico 44 mcg)

Forma Farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

**Indicaciones:**

Inmunización activa de personas a partir de los 12 meses de edad contra enfermedades meningocócica invasivas causadas por los Serogrupos a\*, c\*, y\* y w-135\* de Neisseria meningitidis.

**Contraindicaciones:**

Nimenrix® no debe administrarse a sujetos con hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes incluidos en la vacuna.

**Nuevas advertencias y precauciones:**

nimenrix® no debe administrarse por vía intravascular, intradérmica ni subcutánea bajo ninguna circunstancia.

Conforme a las buenas prácticas clínicas, la vacunación debe ser precedida por una revisión de la historia clínica (especialmente en relación con vacunaciones previas y la posible aparición de efectos no deseados) y un examen clínico.

Como sucede con todas las vacunas inyectables, siempre debe haber disponibilidad inmediata de atención médica y supervisión adecuada en caso de que surja una reacción anafiláctica infrecuente después de administrar la vacuna.

Al igual que con otras vacunas, la administración de nimenrix® debe posponerse en los sujetos que padecen de una enfermedad febril severa aguda. La presencia de una infección menor, por ejemplo un resfriado, no debe ser motivo para aplazar la vacunación.

Puede producirse un síncope (desmayo) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se implementen los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Al igual que con otras vacunas administradas por vía intramuscular, se debe tener precaución al administrar nimenrix® a personas con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, puesto que en estos sujetos puede producirse una hemorragia después de la administración intramuscular.

Nimenrix® generará protección únicamente contra los Serogrupos A, C, y Y W-135 de Neisseria meningitidis. La vacuna no protegerá contra otros Serogrupos de esta bacteria.

Como sucede con cualquier vacuna, es posible que no se obtenga una respuesta inmunitaria protectora en todas las personas vacunadas.

En los pacientes que están recibiendo tratamiento inmunosupresor o los pacientes con inmunodeficiencia, es posible que no se obtenga una respuesta inmunitaria adecuada.

No se han evaluado la seguridad ni la inmunogenicidad en pacientes con sensibilidad aumentada a infecciones meningocócicas a causa de afecciones como las deficiencias terminales del complemento y la asplenia anatómica o funcional. Es posible que en estas personas no se obtenga una respuesta inmunitaria adecuada.

Si bien nimenrix® contiene el toxoide tetánico, esta vacuna no sustituye a la inmunización contra el tétanos.

En niños de 12-23 meses, se ha evaluado la persistencia de anticuerpos durante un período de hasta 5 años después de la vacunación. De forma similar que el comparador monovalente men c, se ha observado una disminución de los títulos de anticuerpos con el transcurso del tiempo. Si bien se desconoce la relevancia clínica del descenso de los títulos de anticuerpos, en individuos vacunados como es el caso de niños de 12-23 meses y el resto con alto riesgo de exposición a enfermedad meningocócica causada por los serogrupos A, C, W-135 e Y, se podría considerar una dosis de refuerzo.

Se ha observado un descenso más rápido de los títulos de anticuerpos bactericidas en suero contra mena que contra otros Serogrupos (C, W-135, Y) cuando se utiliza el complemento humano en el análisis.

Se debe considerar la posibilidad de administrar una dosis de refuerzo de nimenrix® a aquellos individuos con especial riesgo de exposición a mena y que hayan recibido una primera dosis de nimenrix® hace más de un año.

Los datos disponibles indican que una dosis de refuerzo induciría una respuesta inmunitaria anamnésica a los cuatro serogrupos meningocócicos presentes en la vacuna.

En la actualidad, existe muy poca información disponible sobre la seguridad de una dosis de refuerzo de nimenrix®.

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

- Modificación de Posología
- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Interacciones
- Modificación de Persistencia de la respuesta inmune
- Aprobación de la Información Para Prescribir e Inseto basados en CDS versión 9.0 de 18 de Julio de 2016 v.1.0

#### Nueva Posología:

- Lactantes desde 6 a 12 Semanas de Edad:

Serie Primaria de Dos Dosis

La serie de inmunización recomendada consta de 2 dosis (0,5 mL cada una) administradas con 2 meses de separación. Se deben administrar las dosis a los 2 y 4 meses de edad, seguidas por una dosis de refuerzo a los 12 meses de edad. La primera dosis se puede administrar a partir de las 6 semanas de edad

- Individuos desde los 12 Meses de Edad:

Se debe administrar una dosis única de 0,5 mL.

Nimenrix se puede administrar como una dosis de refuerzo a individuos que hayan recibido anteriormente una vacuna primaria con Nimenrix u otra vacuna antimeningocócica de polisacáridos conjugada o simple.

En algunos individuos se puede considerar apropiada una segunda dosis de Nimenrix

#### Nuevas Indicaciones:

Inmunización activa para individuos desde las 6 semanas de edad contra las enfermedades meningocócicas invasivas causadas por los Serogrupos A, C, W-135 e Y de Neisseria meningitidis.

#### Nuevas Interacciones:

En lactantes, Nimenrix se puede administrar de forma concomitante con vacunas combinadas contra la difteria, el tétanos, la tos ferina acelular, la hepatitis B, antipoliomielíticas inactivadas y Haemophilus influenzae de tipo b, así como la vacuna antineumocócica conjugada 10-valente.



Desde 1 año de edad en adelante, Nimenrix se puede administrar de forma concomitante con cualquiera de las siguientes vacunas: vacunas contra la hepatitis A (HAV) y hepatitis B (HBV); vacuna contra sarampión, paperas y rubéola (MMR); vacuna contra sarampión, paperas, rubéola y varicela (MMRV); vacuna antineumocócica conjugada 10-valente o vacuna antigripal estacional no adyuvada.

Además, Nimenrix se puede administrar de forma concomitante con vacunas combinadas contra la difteria, el tétanos y la tos ferina acelular, incluida la combinación de vacunas DTaP con hepatitis B, antipoliomielíticas inactivadas o Haemophilus influenzae de tipo b, tales como la vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib y la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente en el segundo año de vida.

Se evaluó la seguridad y la inmunogenicidad de Nimenrix cuando se administró de forma secuencial o se administró de forma simultánea con una vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib en el segundo año de vida. La administración de Nimenrix un mes después de la vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib tuvo como resultado Valores de la Media Geométrica (GMT) de MenA, MenC y MenW-135 más bajos, según se midió con el ensayo bactericida en suero con complemento de conejo (rSBA). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación, ya que al menos un 99,4% de los sujetos (N=178) presentó valores de rSBA  $\geq 8$  por cada grupo (A, C, W-135 e Y). Cuando sea posible, se debe administrar de forma simultánea Nimenrix y una vacuna que contenga toxoide tetánico (TT), tal como la vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib, o se debe administrar Nimenrix al menos un mes antes de la vacuna que contenga TT.

Un mes después de la administración de forma simultánea con una vacuna antineumocócica conjugada 10-valente en niños pequeños de 12 a 23 meses, se observaron Concentraciones de la Media Geométrica (GMC) de anticuerpos y GMT de anticuerpos del ensayo opsonofagocítico (OPA) en un serotipo neumocócico (18C conjugado con toxoide tetánico como proteína portadora). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. La administración de forma simultánea no tuvo efecto sobre los otros nueve serotipos neumocócicos.

Si Nimenrix se va a administrar al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, las vacunas siempre se deben administrar en diferentes lugares de inyección.

Al igual que con otras vacunas, es posible que no se produzca una respuesta adecuada en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor.

#### Nueva Persistencia de la Respuesta Inmune:

Se evaluó la persistencia de la respuesta inmune producida por Nimenrix hasta por 5 años después de la vacunación en sujetos de 12 meses hasta 55 años de edad.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de Posología**
- **Modificación de Indicaciones**
- **Modificación de Interacciones**
- **Modificación de Persistencia de la respuesta inmune**
- **Aprobación de la Información Para Prescribir e Inseto basados en CDS versión 9.0 de 18 de Julio de 2016 v.1.0**

#### Nueva Posología:

- **Lactantes desde 6 a 12 Semanas de Edad:**

##### Serie Primaria de Dos Dosis

La serie de inmunización recomendada consta de 2 dosis (0,5 mL cada una) administradas con 2 meses de separación. Se deben administrar las dosis a los 2 y 4 meses de edad, seguidas por una dosis de refuerzo a los 12 meses de edad. La primera dosis se puede administrar a partir de las 6 semanas de edad

- **Individuos desde los 12 Meses de Edad:**

Se debe administrar una dosis única de 0,5 mL.

Nimenrix se puede administrar como una dosis de refuerzo a individuos que hayan recibido anteriormente una vacuna primaria con Nimenrix u otra vacuna antimeningocócica de polisacáridos conjugada o simple.

En algunos individuos se puede considerar apropiada una segunda dosis de Nimenrix

#### Nuevas Indicaciones:

**Inmunización activa para individuos desde las 6 semanas de edad contra las enfermedades meningocócicas invasivas causadas por los Serogrupos A, C, W-135 e Y de Neisseria meningitidis.**

#### **Nuevas Interacciones:**

**En lactantes, Nimenrix se puede administrar de forma concomitante con vacunas combinadas contra la difteria, el tétanos, la tos ferina acelular, la hepatitis B, antipoliomielíticas inactivadas y Haemophilus influenzae de tipo b, así como la vacuna antineumocócica conjugada 10-valente.**

**Desde 1 año de edad en adelante, Nimenrix se puede administrar de forma concomitante con cualquiera de las siguientes vacunas: vacunas contra la hepatitis A (HAV) y hepatitis B (HBV); vacuna contra sarampión, paperas y rubéola (MMR); vacuna contra sarampión, paperas, rubéola y varicela (MMRV); vacuna antineumocócica conjugada 10-valente o vacuna antigripal estacional no adyuvada.**

**Además, Nimenrix se puede administrar de forma concomitante con vacunas combinadas contra la difteria, el tétanos y la tos ferina acelular, incluida la combinación de vacunas DTaP con hepatitis B, antipoliomielíticas inactivadas o Haemophilus influenzae de tipo b, tales como la vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib y la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente en el segundo año de vida.**

**Se evaluó la seguridad y la inmunogenicidad de Nimenrix cuando se administró de forma secuencial o se administró de forma simultánea con una vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib en el segundo año de vida. La administración de Nimenrix un mes después de la vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib tuvo como resultado Valores de la Media Geométrica (GMT) de MenA, MenC y MenW-135 más bajos, según se midió con el ensayo bactericida en suero con complemento de conejo (rSBA). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación, ya que al menos un 99,4% de los sujetos (N=178) presentó valores de rSBA  $\geq 8$  por cada grupo (A, C, W-135 e Y). Cuando sea posible, se debe administrar de forma simultánea Nimenrix y una vacuna que contenga toxoide tetánico (TT), tal como la vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib, o se debe administrar Nimenrix al menos un mes antes de la vacuna que contenga TT.**

Un mes después de la administración de forma simultánea con una vacuna antineumocócica conjugada 10-valente en niños pequeños de 12 a 23 meses, se observaron Concentraciones de la Media Geométrica (GMC) de anticuerpos y GMT de anticuerpos del ensayo opsonofagocítico (OPA) en un serotipo neumocócico (18C conjugado con toxoide tetánico como proteína portadora). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. La administración de forma simultánea no tuvo efecto sobre los otros nueve serotipos neumocócicos.

Si Nimenrix se va a administrar al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, las vacunas siempre se deben administrar en diferentes lugares de inyección.

Al igual que con otras vacunas, es posible que no se produzca una respuesta adecuada en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor.

#### Nueva Persistencia de la Respuesta Inmune:

Se evaluó la persistencia de la respuesta inmune producida por Nimenrix hasta por 5 años después de la vacunación en sujetos de 12 meses hasta 55 años de edad.

### 3.2.8 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

#### 3.2.8.1 CYLATRON® 200mcg CYLATRON® 300mcg

Expediente : 20039874 / 20039872  
Radicado : 2017179380 / 2017179383  
Fecha : 07/12/2017  
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

#### Composición:

Cada vial contiene 200mcg de PEG-INTERFERON ALFA-2B  
Cada vial contiene 300mcg de PEG-INTERFERON ALFA-2B

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Cylatron está indicado como tratamiento adyuvante en pacientes con melanoma estadio III microscópico con compromiso ganglionar no palpable.

Contraindicaciones: Cylatron® está contraindicado en pacientes con:

- hipersensibilidad a la sustancia activa, a cualquier interferón o a cualquiera de los excipientes.
- hepatitis autoinmune.
- enfermedad hepática descompensada o insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 50 ml/min).

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 reacciones adversas
- Información para prescribir versión 092017

Nueva dosificación:

Dosis y Administración

Adultos

Pre-medicación

Se recomienda pre-medicación con acetaminofén 500-1000 mg vía oral 30 minutos antes de la primera dosis de CYLATRON®. Puede continuarse Acetaminofén 500-650 mg cada 4 a 6 horas según sea necesario pero sin exceder 3000 mg/día.

Dosis recomendada para inducción y mantenimiento

La dosis recomendada de CYLATRON® para melanoma es de 6 mcg/kg/semana vía subcutánea por 8 dosis (fase de inducción) seguida por 3 mcg/kg/semana vía subcutánea (fase de mantenimiento), según tolerancia para una duración total del tratamiento planeada de hasta 5 años. La dosis debería ser ajustada para mantener un estatus de la escala funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG PS, por sus siglas en inglés) de 0 a 1. El volumen de CYLATRON® a ser inyectado dependerá del peso del paciente.

Modificación de la dosis:

Los pacientes deberían mantenerse bajo tratamiento en un ECOG PS de 0 a 1 según la tolerancia hasta por 5 años. La dosis puede necesitar ser modificada o suspendida para el manejo de toxicidad o para mantener ECOG PS de 0 a 1.

- Descontinuar CYLATRON® de forma permanente por:
  - o La persistencia o empeoramiento de trastornos neuropsiquiátricos graves
  - o Toxicidad no hematológica Grado 4
  - o Incapacidad de tolerar una dosis de 1 mcg / kg / semana
  - o Retinopatía nueva o empeoramiento de la existente
- Suspender temporalmente la dosis de CYLATRON® para cualquiera de los siguientes:

- o Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)  $<0.5 \times 10^9 / L$
- o Recuento de plaquetas (PLT)  $<50 \times 10^9 / L$
- o ECOG PS  $\geq 2$
- o Toxicidad no hematológica  $\geq$  grado 3
- Reanudar la dosificación a una dosis reducida (ver Tabla 1) cuando todos los siguientes están presentes:
  - o Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)  $\geq 0.5 \times 10^9 / L$
  - o Recuento de plaquetas (PLT)  $\geq 50 \times 10^9 / L$
  - o ECOG PS 0-1
  - o Toxicidad no hematológica se ha resuelto completamente o mejorado a grado 1

Tabla 1. Modificación de dosis para CYLATRON®

Niveles de modificación de dosis de CYLATRON® para tratamiento de <u>inducción</u>	Modificación de dosis para Dosis 1 a 8	
6 mcg/kg/semana	Primera modificación de la dosis: 3 mcg/kg/semana	
	Segunda modificación de la dosis: 2 mcg/kg/semana	
	Tercera modificación de la dosis: 1 mcg/kg/semana	
	Suspender el tratamiento de forma permanente si no puede tolerar 1 mcg/kg/semana	
Niveles de modificación de dosis de CYLATRON® para tratamiento de <u>mantenimiento</u>	Modificación de dosis para Dosis 9 a 260	
	3 mcg/kg/ semana	Primera modificación de la dosis: 2 mcg/kg/semana
		Segunda modificación de la dosis: 1 mcg/kg/semana
		Suspender el tratamiento de forma permanente si no puede tolerar 1 mcg/kg/semana

#### Pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia de Cylatron® en estos pacientes no han sido evaluadas. No se recomienda administrar Cylatron® en niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

#### Pacientes Geriátricos (□ 65 años de edad)

Los estudios clínicos de cylatron® no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o mayores para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes.

#### Insuficiencia renal (o falla)

Se recomiendan las reducciones de dosis en pacientes recibiendo alfa interferones para melanoma con insuficiencia renal moderada y severa del 25% y 50%, respectivamente. Cylatron® se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa. Si la función renal disminuye durante el tratamiento, la terapia con Cylatron® debe interrumpirse.

#### Insuficiencia hepática (o falla)

La seguridad y eficacia de Cylatron® no han sido evaluadas en pacientes con disfunción hepática. Por tanto, Cylatron® no debe ser usado en estos pacientes..

#### Co-infección Virus de Hepatitis C (HCV por sus siglas en inglés) – Virus de Hepatitis B (HBV por sus siglas en inglés)

La seguridad y eficacia de Cylatron® solo o en combinación con Boceprevir o Ribavirina para el tratamiento de la infección de Hepatitis C Crónica genotipo 1 co-infectados con el virus de la Hepatitis B (HBV) y HCV no han sido estudiadas.

#### Preparación y Administración de Cylatron®

Cylatron® se presenta como un polvo de PegInterferón alfa-2b en concentraciones de 200 mcg por 0.5mL ó 300 mcg por 0.5mL en viales para uso único. Cada vial debe ser reconstituido con 0.7mL de diluyente (agua estéril para inyección). Hasta reconstitución, la cantidad del medicamento disponible para uso es 200 o 300 microgramos por 0.5 mL. Hasta 0.5mL de Cylatron® pueden ser administrados para uso único.

Antes de su reconstitución Cylatron® aparece como un sólido blanco en forma de tableta, entero, en pedazos, o como un polvo blanco.

Para reconstituir Cylatron®: Use una jeringa estéril y una aguja para inyección, inyecte 0,7 mL del solvente Lentamente, dentro del vial de Cylatron® dirigiéndolo a la pared de vidrio del vial. Es mejor no dirigir el solvente directamente al sólido blanco o polvo dentro del vial o inyectar el líquido rápidamente, ya que esto causa una mayor cantidad de burbujas. La solución se verá turbia o con burbujas por algunos minutos. Mezcle el contenido del vial suavemente para completar la disolución del polvo. No lo agite, solo voltee el vial suavemente de arriba hacia abajo. El contenido debería estar ahora totalmente disuelto. Una vez la solución se haya asentado y todas las burbujas hayan desaparecido, usted debería tener una solución transparente con un pequeño anillo de burbujas diminutas en el borde

superior. La dosis apropiada puede ser ahora retirada con una jeringa estéril e inyectada.

Una pequeña cantidad de la solución se pierde durante la medición y preparación de Cylatron® en polvo. Es por esto que cada unidad contiene un exceso de diluyente y de Cylatron® para asegurar la dosis recomendada de 0,5 mL de Cylatron® inyección. La concentración etiquetada estará contenida en los 0,5 mL de la solución reconstituida. La solución reconstituida para cada una de las presentaciones tendrá una concentración de 200 mcg/0,5 mL o 300 mcg/0,5 mL.

Como para todos los medicamentos parenterales, se debe inspeccionar visualmente la solución reconstituida antes de su administración. No se debe utilizar si presenta cambios de color. Deseche cualquier material no utilizado después de su apertura. Cylatron® no se debe mezclar con otros productos inyectables.

#### Estabilidad de la solución reconstituida

La estabilidad química y física de la solución reconstituida ha sido demostrada por 24 horas entre 2 y 8 °C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto reconstituido debe ser utilizado inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento previos al uso son de responsabilidad del usuario y normalmente no serán mayores de 24 horas entre 2 y 8 °C.

Medición de la dosis de Cylatron® desde el polvo para inyección reconstituido. Voltee el vial y la jeringa hacia abajo en una mano. Esté seguro que el borde de la aguja está en la solución reconstituida de Cylatron®. Su otra mano estará libre para mover el émbolo de la jeringa. Hale el émbolo lentamente hasta sacar del vial solo un poco más de la dosis prescrita.

Mantenga la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba. Retire la jeringa de la aguja larga, dejando la aguja en el vial sin tocar el borde de la jeringa. Tome la aguja corta y ajústela firmemente en la punta de la jeringa. Retire la tapa protectora de la aguja y verifique si hay burbujas de aire en la jeringa. Si las hay, hale el émbolo un poco, golpee suavemente la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba, y nuevamente empuje el émbolo hasta que las burbujas desaparezcan. Empuje el émbolo lentamente hasta la dosis correcta. Coloque nuevamente el protector a la aguja, ponga la jeringa sobre una superficie plana.

Asegure que la solución se encuentra a temperatura ambiente hasta 25°C. Si la solución esta fría, caliente la jeringa entre sus manos. Inspeccione visualmente la solución reconstituida antes de aplicarla: no la use si hay algún cambio en la coloración o partículas en su interior. Usted está ahora listo para inyectar la dosis.



### Inyectando la solución

Seleccione el sitio de la inyección. Los mejores sitios para inyectarse son los tejidos con una capa de grasa entre la piel y los músculos: el muslo, la superficie externa del brazo (se podría requerir la asistencia de otra persona para usar este sitio), el abdomen (excepto en el ombligo o en la cintura). Si usted es muy delgado (a) use solamente el muslo o la parte externa del brazo.

### Cambie el sitio de la inyección con cada aplicación

Limpie y desinfecte el área de la piel donde se va a realizar la inyección. Espere a que seque el área seleccionada. Retire la tapa protectora de la aguja. Con una mano pellizque un pliegue de piel suelta. Con la otra mano sostenga la jeringa como si fuera un lápiz. Inserte la aguja en el área de piel pellizcada a un ángulo aproximado de 45 grados. Luego de que la aguja este dentro, retire la mano con la que está sosteniendo la piel y úsela para sostener la jeringa. Hale el émbolo lentamente con una mano. Si sale sangre, la aguja ha entrado en un vaso sanguíneo, no inyecte en este sitio; saque la aguja y repita el proceso. Inyecte la solución, empujando el émbolo hasta abajo lentamente.

Saque la aguja rápidamente de la piel. Haga presión en el sitio de la inyección por unos segundos, con una gasa estéril o una curita. No realice masajes en el sitio de inyección. Si hay sangrado, cubra el sitio con una cura adhesiva.

El vial y los materiales utilizados en la inyección, están diseñados para ser utilizados una sola vez, deben ser desechados. Bote las jeringas y las agujas en forma segura en un contenedor cerrado.

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones Adversas

Experiencia de estudios clínicos

Adultos

La seguridad de Cylatron® se evaluó en 608 pacientes con melanoma en estadio III que fueron tratados durante un máximo de 5 años en un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado con un grupo control de observación.

En el estudio de melanoma, los pacientes se mantuvieron en tratamiento en una ECOG PS de 0 a 1 para el manejo de toxicidad.

El porcentaje de pacientes que reportaron reacciones adversas de cualquier nivel de gravedad fue del 100% en el grupo de Cylatron® y el 82% en el grupo de observación. El porcentaje de pacientes que experimentaron una o más

reacciones adversas de grado 3 y 4 (39% y 12%, respectivamente) fue mayor en el grupo de tratamiento con Cylatron® en comparación con el grupo de observación de control (10% versus 9%, respectivamente). Un total de 199 (33%) de los pacientes en el grupo de tratamiento informó un efecto adverso grave en comparación con 94 (15%) de los pacientes en el grupo de observación, de estas reacciones graves 181 (30%) frente a 82 (13%), respectivamente, fueron considerados de grado 3 y 4, la mayoría fueron de grado 3. La fatiga (14% frente a 1%) y depresión (6% frente a <1%) se encontraban entre las reacciones adversas más comúnmente reportadas, grado 3 y 4 en el grupo de tratamiento. Las reacciones adversas más comunes reportadas con Cylatron® durante la fase de inducción y mantenimiento fueron fatiga (94%), pirexia (75%), cefalea (70%), anorexia (69%), mialgias (68%), náuseas (64%), escalofríos (63%) y la reacción en la zona de inyección (62%).

Las reacciones adversas que se produjeron en el estudio clínico con una incidencia  $\geq 5\%$  en el grupo de Cylatron® y con una frecuencia mayor que el grupo de observación se muestran en la Tabla 2 por grupo de aleatorización y de fase.

Tabla 2. Incidencia de Todos los eventos adversos y Eventos adversos de grado 3 y 4 mayores o iguales al 5% en el grupo de Cylatron® y con una frecuencia mayor que el grupo de observación, por sistema corporal y fase de tratamiento.

Evento Adverso	CYLATRON®	CYLATRON®	CYLATRON®			Observación
	n=602	n=508	n=608			n=628
	Fase de Inducción	Fase de mantenimiento	Todas las fases			
	Todos (%)	Todos (%)	Todos (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos (%)
Trastornos Gastrointestinales	65	67	77	5	<1	23
<b>Diarrea</b>	26	33	37	1	<1	8
<b>Náuseas</b>	56	53	64	3	0	11
<b>Vómito</b>	20	20	26	1	0	4
Trastornos generales y Condiciones en el sitio de administración	97	97	99	18	2	49
<b>Escalofríos</b>	52	48	63	1	0	6
<b>Fatiga</b>	89	94	94	14	1	41
<b>Reacción en el sitio de inyección</b>	47	62	62	2	<1	0
<b>Pirexia</b>	68	62	75	4	<1	9
Investigaciones	76	85	84	16	2	46
<b>Pérdida de peso</b>	5	9	11	<1	0	1
Metabolismo y trastornos Nutricionales	58	61	69	3	0	13

Evento Adverso	CYLATRON® n=602	CYLATRON® n=508	CYLATRON® n=608			Observación n=628
	Fase de Inducción	Fase de mantenimiento	Todas las fases			
	Todos (%)	Todos (%)	Todos (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos (%)
<b>Anorexia</b>	58	61	69	3	0	13
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	62	69	75	5	<1	39
<b>Artralgia</b>	37	46	51	3	0	22
<b>Mialgia</b>	55	62	68	4	<1	23
Trastornos del Sistema Nervioso	72	81	84	8	1	34
<b>Mareo</b>	22	32	35	2	0	11
<b>Disgeusia</b>	30	34	38	0	0	1
<b>Dolor de cabeza</b>	55	66	70	4	0	19
<b>Parestesia</b>	8	22	21	<1	0	14
<b>Trastorno del nervio olfatorio</b>	15	21	23	0	0	1
Trastornos psiquiátricos	43	59	61	7	<1	26
<b>Depresión</b>	42	57	59	6	<1	24
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	7	14	13	1	1	6
<b>Tos</b>	2	6	5	<1	<1	2
<b>Disnea</b>	3	6	6	1	<1	2
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	32	64	58	2	<1	14
<b>Alopecia</b>	13	40	34	0	0	1
<b>Erupción cutánea exfoliativa</b>	19	37	36	1	<1	4

Tabla 3: Anormalidades seleccionadas de resultados de laboratorio Grado 3 y 4 por fase de tratamiento

Parámetros	CYLATRON® n=602	CYLATRON® n=508	CYLATRON® n=608	Observación n=628
	Fase de inducción (%)	Fase de mantenimiento (%)	Todas las fases (%)	Todas las fases (%)
Anemia (g/L)				
<b>Grado 3</b>	<1	1	1	<1
Leucopenia (10 <sup>9</sup> /L)				
<b>Grado 3</b>	7	7	10	0
<b>Grado 4</b>	0	<1	<1	0
Neutropenia (10 <sup>9</sup> /L)				
<b>Grado 3</b>	23	20	27	1

Parámetros	CYLATRON® n=602	CYLATRON® n=508	CYLATRON® n=608	Observación n=628
	Fase de inducción (%)	Fase de mantenimiento (%)	Todas las fases (%)	Todas las fases (%)
<b>Grado 4</b>	1	1	1	0
Trombocitopenia (10 <sup>9</sup> /L)				
<b>Grado 3</b>	<1	1	1	<1
AST (U/L)				
<b>Grado 3</b>	5	4	7	<1
<b>Grado 4</b>	<1	<1	<1	<1
ALT (U/L)				
<b>Grado 3</b>	7	6	10	1
<b>Grado 4</b>	0	0	0	<1
Bilirubina Total (mcmol/L)				
<b>Grado 3</b>	<1	1	1	1
<b>Grado 4</b>	0	0	0	<1

Treinta y tres por ciento de los pacientes con melanoma tratados con CYLATRON® reportaron uno o más eventos adversos que se asociaron con la interrupción del tratamiento. Dieciocho por ciento se asociaron con eventos adversos grado 3 y 4. Los eventos adversos comúnmente asociados con la interrupción del tratamiento fueron fatiga (27%), depresión (17%), anorexia (15%), náuseas (13%), aumento de ALT y AST (14% cada uno), mialgia (13%), cefalea (13%), y pirexia (11%).

En la mayoría de los pacientes que han sufrido un primer episodio de fatiga moderado a grave, depresión o el aumento de ALT y AST, el evento tuvo lugar en los primeros cuatro meses de tratamiento. Más allá de 4 meses, no hay evidencia que sugiera un tiempo acumulativo o efecto de dosis desencadenante de la aparición posterior de fatiga, depresión o aumento de ALT y AST.

Entre los pacientes que permanecieron en tratamiento con CYLATRON® durante 6 meses o más, la incidencia acumulada de fatiga moderada a severa, depresión y el aumento de ALT y AST fue estable con un ligero aumento en la incidencia acumulada entre los 6 y 36 meses. La proporción total de tiempo en tratamiento durante el cual los pacientes experimentan un grado 2 o mayor fatiga o depresión se redujo sustancialmente en los pacientes que continuaron el tratamiento más allá de 1 año.

Los efectos adversos de especial interés reportados en pacientes asignados al azar a CYLATRON® son los siguientes: Fatiga de cualquier gravedad fue reportada en un 7% como un evento adverso grave. Fatiga grado 3 o 4 fue reportada en 16% de los pacientes. La depresión de cualquier gravedad fue

reportada en 59% de los pacientes con melanoma en el grupo CYLATRON® y en el 24% en el grupo de observación. En total, 11 pacientes con melanoma (10 pacientes en el grupo de CYLATRON® y 1 paciente en el grupo de observación) reportaron una depresión grave. Veintitrés pacientes con melanoma (4%) en el grupo CYLATRON® informaron una o más reacciones adversas de cualquier grado en relación con trastornos cardíacos. Trastornos cardíacos se informaron como eventos adversos graves en el 2% de los pacientes en el grupo de CYLATRON®. El trastorno cardíaco, como un evento adverso asociado con la interrupción del estudio, se informó en 9 pacientes (1%) tratados con CYLATRON®. Otros eventos adversos médicamente significativos que se registraron en hasta un 5% de los pacientes con melanoma que reciben CYLATRON® y con mayor frecuencia que lo reportado en el grupo de observación incluyen anemia, neutropenia, neutropenia febril, leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatía, conjuntivitis, ojo seco, disminución de la agudeza visual, trombosis de la vena retiniana, hipertiroidismo, hipotiroidismo, tiroiditis, dismenorrea, hiperglucemia, hipernatremia, hipertrigliceridemia, hipopotasemia, gota, sequedad de boca, estomatitis, dolor abdominal, estreñimiento, infección, infección de la piel, infección del tracto urinario, infección de la herida, infección fúngica, infección viral, abscesos, gastroenteritis, colitis, pancreatitis, dolor faringolaríngeo, infección del tracto respiratorio superior, faringitis, bronquitis, infección del tracto respiratorio inferior, neumonía, dolor de espalda, debilidad muscular, dolor en las extremidades, agitación, irritabilidad, ansiedad, insomnio, trastornos de la libido, disfunción eréctil, estrés, mareos, ataques de pánico, pérdida del conocimiento, neuropatía periférica motora, síncope, temblor, trastornos psicóticos, alucinaciones, sordera, vértigo, parálisis del nervio VII, dolor de pecho, hipertensión, piel seca, eczema, hiperhidrosis, reacción de pigmentación, prurito, sofocos, fotosensibilidad, psoriasis, erupción cutánea, fenómeno de Raynaud y sobredosis accidental.

Pacientes Geriátricos (□ 65 años de edad)

Estudios clínicos de CYLATRON® no incluyeron un número suficiente de sujetos con edades de 65 años y mayores para determinar si ellos responden de forma diferente a sujetos más jóvenes.

## 7.2 Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, hay un potencial de inmunogenicidad. En un estudio clínico realizado en pacientes con melanoma, la incidencia de anticuerpos que se unen a peginterferón alfa-2b fue de aproximadamente el 35% (50/144 sujetos). Entre los sujetos que dieron positivo para anticuerpos de unión, el 2% (1/50 pacientes) desarrollaron anticuerpos neutralizantes. No se observaron diferencias aparentes en la seguridad o eficacia en los sujetos sobre la base de la presencia o ausencia de anticuerpos neutralizantes.

La incidencia de la formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, incluyendo metodología de ensayo, manipulación de la muestra, el momento de la recolección de muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra CYLATRON® con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

### 7.3 Experiencia Post-mercadeo

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de peginterferón alfa-2b. Estas reacciones adversas se observaron en pacientes que usan este medicamento para la indicación de hepatitis C (como monoterapia y en combinación con ribavirina). Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

En muy raras ocasiones, los interferones alfa, incluyendo peginterferón alfa-2b, pueden estar asociados con la anemia aplásica o aplasia pura de células rojas.

Efectos adversos reportados que pueden ocurrir en asociación con la inyección de Peginterferon alfa-2b

#### Trastornos en Sangre y Sistema linfático

Púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica.

#### Trastornos cardíacos

Arritmia (parecían estar principalmente relacionados con enfermedades cardiovasculares CVS pre-existentes y tratamientos previos con agentes cardiotoxicos) (reportado rara vez), isquemia cardiaca (muy raramente), cardiomiopatía (puede ser reversible al suspender el interferón alfa y se ha reportado raramente en pacientes sin evidencia previa de enfermedad cardiaca), infarto de miocardio (muy raramente) y pericarditis.

#### Trastornos endocrinos

Hipertiroidismo, hipotiroidismo.

#### Trastornos oculares

Exudados algodonosos (reportado raramente), pérdida de la agudeza visual o del campo visual (reportado rara vez), neuritis óptica (reportado raramente) [véase 4. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS]; Papiledema (reportado rara vez), arteria retiniana u obstrucción venosa (reportado rara vez), hemorragias de la retina (reportadas raramente); retinopatías (incluyendo edema macular; desprendimiento de retina seroso) (reportado raramente); Síndrome Vogt Koyanagi Harada

#### Trastornos gastrointestinales

Pancreatitis (reportado en raras ocasiones), colitis ulcerosa e isquémica (muy raramente); pigmentación de la lengua.

#### Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Condiciones asténicas, incluyendo astenia, malestar general y fatiga, necrosis en el sitio de inyección (muy raramente).

#### Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones agudas de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxis, urticaria, angioedema, sarcoidosis o exacerbación de sarcoidosis (muy raramente).

#### Infecciones e infestaciones

Infecciones bacterianas incluyendo septicemia y reactivación de la Hepatitis B en paciente co-infectados con HCV/HBV.

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Deshidratación, diabetes (reportado raramente); cetoacidosis diabética; hipertrigliceridemia (reportado raramente).

#### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Miositis (reportado raramente); rabdomiólisis (reportado raramente); artritis reumatoide (autoinmune o mediada por inmunidad), lupus eritematoso sistémico (autoinmune o mediado por inmunidad).

#### Trastornos del Sistema Nervioso

Isquemia cerebrovascular (muy raramente), encefalopatía (muy raro), parálisis facial, dolor de cabeza tipo migraña, neuropatía periférica (reportado raramente), convulsiones (reportadas raramente).

#### Trastornos psiquiátricos

Comportamiento agresivo hacia los demás, intento de suicidio, ideación homicida, suicidio, ideación suicida.

#### Trastornos renales y urinarios

Falla renal (rara vez se informó), insuficiencia renal (reportado raramente).

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

Fibrosis pulmonar

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Eritema multiforme (muy raramente), psoriasis, síndrome de Stevens Johnson (muy raramente), necrólisis epidérmica tóxica (muy raramente).

Trastornos vasculares

Hemorragia cerebrovascular (muy raramente), vasculitis.

Interferencia con Pruebas de laboratorio

Desconocida

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

**Nueva dosificación:**

**Dosis y Administración**

**Adultos**

**Pre-medicación**

**Se recomienda pre-medicación con analgésico antipirético según criterio médico vía oral 30 minutos antes de la primera dosis de CYLATRON®.**

**Dosis recomendada para inducción y mantenimiento**

La dosis recomendada de CYLATRON® para melanoma es de 6 mcg/kg/semana vía subcutánea por 8 dosis (fase de inducción) seguida por 3 mcg/kg/semana vía subcutánea (fase de mantenimiento), según tolerancia para una duración total del tratamiento planeada de hasta 5 años. La dosis debería ser ajustada para mantener un estatus de la escala funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG PS, por sus siglas en inglés) de 0 a 1. El volumen de CYLATRON® a ser inyectado dependerá del peso del paciente.

**Modificación de la dosis:**

Los pacientes deberían mantenerse bajo tratamiento en un ECOG PS de 0 a 1 según la tolerancia hasta por 5 años. La dosis puede necesitar ser modificada o suspendida para el manejo de toxicidad o para mantener ECOG PS de 0 a 1.

• **Descontinuar CYLATRON® de forma permanente por:**

- o La persistencia o empeoramiento de trastornos neuropsiquiátricos graves
- o Toxicidad no hematológica Grado 4
- o Incapacidad de tolerar una dosis de 1 mcg / kg / semana
- o Retinopatía nueva o empeoramiento de la existente



- **Suspender temporalmente la dosis de CYLATRON® para cualquiera de los siguientes:**
  - o Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)  $<0.5 \times 10^9 / L$
  - o Recuento de plaquetas (PLT)  $<50 \times 10^9 / L$
  - o ECOG PS  $\geq 2$
  - o Toxicidad no hematológica  $\geq$  grado 3
- **Reanudar la dosificación a una dosis reducida (ver Tabla 1) cuando todos los siguientes están presentes:**
  - o Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)  $\geq 0.5 \times 10^9 / L$
  - o Recuento de plaquetas (PLT)  $\geq 50 \times 10^9 / L$
  - o ECOG PS 0-1
  - o Toxicidad no hematológica se ha resuelto completamente o mejorado a grado 1

**Tabla 1. Modificación de dosis para CYLATRON®**

Niveles de modificación de dosis de CYLATRON® para tratamiento de <u>inducción</u>	Modificación de dosis para Dosis 1 a 8
6 mcg/kg/semana	Primera modificación de la dosis: 3 mcg/kg/semana
	Segunda modificación de la dosis: 2 mcg/kg/semana
	Tercera modificación de la dosis: 1 mcg/kg/semana
	Suspender el tratamiento de forma permanente si no puede tolerar 1 mcg/kg/semana
Niveles de modificación de dosis de CYLATRON® para tratamiento de <u>mantenimiento</u>	Modificación de dosis para Dosis 9 a 260
3 mcg/kg/ semana	Primera modificación de la dosis: 2 mcg/kg/semana
	Segunda modificación de la dosis: 1 mcg/kg/semana
	Suspender el tratamiento de forma permanente si no puede tolerar 1 mcg/kg/semana

### Pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia de Cylatron® en estos pacientes no han sido evaluadas. No se recomienda administrar Cylatron® en niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

### **Pacientes Geriátricos ( $\geq 65$ años de edad)**

Los estudios clínicos de cylatron® no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o mayores para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes.

### **Insuficiencia renal (o falla)**

Se recomiendan las reducciones de dosis en pacientes recibiendo alfa interferones para melanoma con insuficiencia renal moderada y severa del 25% y 50%, respectivamente. Cylatron® se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa. Si la función renal disminuye durante el tratamiento, la terapia con Cylatron® debe interrumpirse.

### **Insuficiencia hepática (o falla)**

La seguridad y eficacia de Cylatron® no han sido evaluadas en pacientes con disfunción hepática. Por tanto, Cylatron® no debe ser usado en estos pacientes..

### **Co-infección Virus de Hepatitis C (HCV por sus siglas en inglés) – Virus de Hepatitis B (HBV por sus siglas en inglés)**

La seguridad y eficacia de Cylatron® solo o en combinación con Boceprevir o Ribavirina para el tratamiento de la infección de Hepatitis C Crónica genotipo 1 co-infectados con el virus de la Hepatitis B (HBV) y HCV no han sido estudiadas.

### **Preparación y Administración de Cylatron®**

Cylatron® se presenta como un polvo de PeglInterferón alfa-2b en concentraciones de 200 mcg por 0.5mL ó 300 mcg por 0.5mL en viales para uso único. Cada vial debe ser reconstituido con 0.7mL de diluyente (agua estéril para inyección). Hasta reconstitución, la cantidad del medicamento disponible para uso es 200 o 300 microgramos por 0.5 mL. Hasta 0.5mL de Cylatron® pueden ser administrados para uso único.

Antes de su reconstitución Cylatron® aparece como un sólido blanco en forma de tableta, entero, en pedazos, o como un polvo blanco.

Para reconstituir Cylatron®: Use una jeringa estéril y una aguja para inyección, inyecte 0,7 mL del solvente Lentamente, dentro del vial de Cylatron® dirigiéndolo a la pared de vidrio del vial. Es mejor no dirigir el solvente directamente al sólido blanco o polvo dentro del vial o inyectar el líquido rápidamente, ya que esto causa una mayor cantidad de burbujas. La solución se verá turbia o con burbujas por algunos minutos. Mezcle el

contenido del vial suavemente para completar la disolución del polvo. No lo agite, solo voltee el vial suavemente de arriba hacia abajo. El contenido debería estar ahora totalmente disuelto. Una vez la solución se haya asentado y todas las burbujas hayan desaparecido, usted debería tener una solución transparente con un pequeño anillo de burbujas diminutas en el borde superior. La dosis apropiada puede ser ahora retirada con una jeringa estéril e inyectada.

Una pequeña cantidad de la solución se pierde durante la medición y preparación de Cylatron® en polvo. Es por esto que cada unidad contiene un exceso de diluyente y de Cylatron® para asegurar la dosis recomendada de 0,5 mL de Cylatron® inyección. La concentración etiquetada estará contenida en los 0,5 mL de la solución reconstituida. La solución reconstituida para cada una de las presentaciones tendrá una concentración de 200 mcg/0,5 mL o 300 mcg/0,5 mL.

Como para todos los medicamentos parenterales, se debe inspeccionar visualmente la solución reconstituida antes de su administración. No se debe utilizar si presenta cambios de color. Deseche cualquier material no utilizado después de su apertura. Cylatron® no se debe mezclar con otros productos inyectables.

#### Estabilidad de la solución reconstituida

La estabilidad química y física de la solución reconstituida ha sido demostrada por 24 horas entre 2 y 8 °C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto reconstituido debe ser utilizado inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento previos al uso son de responsabilidad del usuario y normalmente no serán mayores de 24 horas entre 2 y 8 °C.

#### Medición de la dosis de Cylatron® desde el polvo para inyección reconstituido.

Voltee el vial y la jeringa hacia abajo en una mano. Esté seguro que el borde de la aguja está en la solución reconstituida de Cylatron®. Su otra mano estará libre para mover el émbolo de la jeringa. Hale el émbolo lentamente hasta sacar del vial solo un poco más de la dosis prescrita.

Mantenga la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba. Retire la jeringa de la aguja larga, dejando la aguja en el vial sin tocar el borde de la jeringa. Tome la aguja corta y ajústela firmemente en la punta de la jeringa. Retire la tapa protectora de la aguja y verifique si hay burbujas de aire en la jeringa. Si las hay, hale el émbolo un poco, golpee suavemente la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba, y nuevamente empuje el émbolo hasta que las

**burbujas desaparezcan. Empuje el émbolo lentamente hasta la dosis correcta. Coloque nuevamente el protector a la aguja, ponga la jeringa sobre una superficie plana.**

**Asegure que la solución se encuentra a temperatura ambiente hasta 25°C. Si la solución está fría, caliente la jeringa entre sus manos. Inspeccione visualmente la solución reconstituida antes de aplicarla: no la use si hay algún cambio en la coloración o partículas en su interior. Usted está ahora listo para inyectar la dosis.**

### **Inyectando la solución**

**Seleccione el sitio de la inyección. Los mejores sitios para inyectarse son los tejidos con una capa de grasa entre la piel y los músculos: el muslo, la superficie externa del brazo (se podría requerir la asistencia de otra persona para usar este sitio), el abdomen (excepto en el ombligo o en la cintura). Si usted es muy delgado (a) use solamente el muslo o la parte externa del brazo.**

### **Cambie el sitio de la inyección con cada aplicación**

**Limpie y desinfecte el área de la piel donde se va a realizar la inyección. Espere a que seque el área seleccionada. Retire la tapa protectora de la aguja. Con una mano pellizque un pliegue de piel suelta. Con la otra mano sostenga la jeringa como si fuera un lápiz. Inserte la aguja en el área de piel pellizcada a un ángulo aproximado de 45 grados. Luego de que la aguja esté dentro, retire la mano con la que está sosteniendo la piel y úsela para sostener la jeringa. Hale el émbolo lentamente con una mano. Si sale sangre, la aguja ha entrado en un vaso sanguíneo, no inyecte en este sitio; saque la aguja y repita el proceso. Inyecte la solución, empujando el émbolo hasta abajo lentamente.**

**Saque la aguja rápidamente de la piel. Haga presión en el sitio de la inyección por unos segundos, con una gasa estéril o una curita. No realice masajes en el sitio de inyección. Si hay sangrado, cubra el sitio con una cura adhesiva.**

**El vial y los materiales utilizados en la inyección, están diseñados para ser utilizados una sola vez, deben ser desechados. Bote las jeringas y las agujas en forma segura en un contenedor cerrado.**

### **Nuevas reacciones adversas:**

### **Reacciones Adversas Experiencia de estudios clínicos**

## Adultos

La seguridad de Cylatron® se evaluó en 608 pacientes con melanoma en estadio III que fueron tratados durante un máximo de 5 años en un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado con un grupo control de observación.

En el estudio de melanoma, los pacientes se mantuvieron en tratamiento en una ECOG PS de 0 a 1 para el manejo de toxicidad.

El porcentaje de pacientes que reportaron reacciones adversas de cualquier nivel de gravedad fue del 100% en el grupo de Cylatron® y el 82% en el grupo de observación. El porcentaje de pacientes que experimentaron una o más reacciones adversas de grado 3 y 4 (39% y 12%, respectivamente) fue mayor en el grupo de tratamiento con Cylatron® en comparación con el grupo de observación de control (10% versus 9%, respectivamente). Un total de 199 (33%) de los pacientes en el grupo de tratamiento informó un efecto adverso grave en comparación con 94 (15%) de los pacientes en el grupo de observación, de estas reacciones graves 181 (30%) frente a 82 (13%), respectivamente, fueron considerados de grado 3 y 4, la mayoría fueron de grado 3. La fatiga (14% frente a 1%) y depresión (6% frente a <1%) se encontraban entre las reacciones adversas más comúnmente reportadas, grado 3 y 4 en el grupo de tratamiento. Las reacciones adversas más comunes reportadas con Cylatron® durante la fase de inducción y mantenimiento fueron fatiga (94%), pirexia (75%), cefalea (70%), anorexia (69%), mialgias (68%), náuseas (64%), escalofríos (63%) y la reacción en la zona de inyección (62%).

Las reacciones adversas que se produjeron en el estudio clínico con una incidencia  $\geq 5\%$  en el grupo de Cylatron® y con una frecuencia mayor que el grupo de observación se muestran en la Tabla 2 por grupo de aleatorización y de fase.

**Tabla 2. Incidencia de Todos los eventos adversos y Eventos adversos de grado 3 y 4 mayores o iguales al 5% en el grupo de Cylatron® y con una frecuencia mayor que el grupo de observación, por sistema corporal y fase de tratamiento.**

Evento Adverso	CYLATRON® n=602	CYLATRON® n=508	CYLATRON® n=608			Observación n=628
	Fase de Inducción	Fase de mantenimiento	Todas las fases			
	Todos (%)	Todos (%)	Todos (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos (%)

Evento Adverso	CYLATRON® n=602	CYLATRON® n=508	CYLATRON® n=608			Observación n=628
	Fase de Inducción	Fase de mantenimiento	Todas las fases			
	Todos (%)	Todos (%)	Todos (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos (%)
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>	65	67	77	5	<1	23
Diarrea	26	33	37	1	<1	8
Náuseas	56	53	64	3	0	11
Vómito	20	20	26	1	0	4
<b>Trastornos generales y Condiciones en el sitio de administración</b>	97	97	99	18	2	49
Escalofríos	52	48	63	1	0	6
Fatiga	89	94	94	14	1	41
Reacción en el sitio de inyección	47	62	62	2	<1	0
Pirexia	68	62	75	4	<1	9
Investigaciones	76	85	84	16	2	46
Pérdida de peso	5	9	11	<1	0	1
<b>Metabolismo y trastornos Nutricionales</b>	58	61	69	3	0	13
Anorexia	58	61	69	3	0	13
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>	62	69	75	5	<1	39
Artralgia	37	46	51	3	0	22
Mialgia	55	62	68	4	<1	23
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>	72	81	84	8	1	34
Mareo	22	32	35	2	0	11
Disgeusia	30	34	38	0	0	1
Dolor de cabeza	55	66	70	4	0	19
Parestesia	8	22	21	<1	0	14
Trastorno del nervio olfatorio	15	21	23	0	0	1
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	43	59	61	7	<1	26
Depresión	42	57	59	6	<1	24
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</b>	7	14	13	1	1	6
Tos	2	6	5	<1	<1	2
Disnea	3	6	6	1	<1	2
<b>Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos</b>	32	64	58	2	<1	14
Alopecia	13	40	34	0	0	1
Erupción cutánea	19	37	36	1	<1	4

Evento Adverso	CYLATRON® n=602	CYLATRON® n=508	CYLATRON® n=608			Observación n=628
	Fase de Inducción	Fase de mantenimiento	Todas las fases			
	Todos (%)	Todos (%)	Todos (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos (%)
exfoliativa						

**Tabla 3: Anormalidades seleccionadas de resultados de laboratorio Grado 3 y 4 por fase de tratamiento**

Parámetros	CYLATRON® n=602	CYLATRON® n=508	CYLATRON® n=608	Observación n=628
	Fase de inducción (%)	Fase de mantenimiento (%)	Todas las fases (%)	Todas las fases (%)
<b>Anemia (g/L)</b>				
Grado 3	<1	1	1	<1
<b>Leucopenia (10<sup>9</sup>/L)</b>				
Grado 3	7	7	10	0
Grado 4	0	<1	<1	0
<b>Neutropenia (10<sup>9</sup>/L)</b>				
Grado 3	23	20	27	1
Grado 4	1	1	1	0
<b>Trombocitopenia (10<sup>9</sup>/L)</b>				
Grado 3	<1	1	1	<1
<b>AST (U/L)</b>				
Grado 3	5	4	7	<1
Grado 4	<1	<1	<1	<1
<b>ALT (U/L)</b>				
Grado 3	7	6	10	1
Grado 4	0	0	0	<1
<b>Bilirubina Total (mcmol/L)</b>				
Grado 3	<1	1	1	1
Grado 4	0	0	0	<1

Treinta y tres por ciento de los pacientes con melanoma tratados con CYLATRON® reportaron uno o más eventos adversos que se asociaron con la interrupción del tratamiento. Dieciocho por ciento se asociaron con eventos adversos grado 3 y 4. Los eventos adversos comúnmente asociados con la interrupción del tratamiento fueron fatiga (27%), depresión (17%),

anorexia (15%), náuseas (13%), aumento de ALT y AST (14% cada uno), mialgia (13%), cefalea (13%), y pirexia (11%).

En la mayoría de los pacientes que han sufrido un primer episodio de fatiga moderado a grave, depresión o el aumento de ALT y AST, el evento tuvo lugar en los primeros cuatro meses de tratamiento. Más allá de 4 meses, no hay evidencia que sugiera un tiempo acumulativo o efecto de dosis desencadenante de la aparición posterior de fatiga, depresión o aumento de ALT y AST.

Entre los pacientes que permanecieron en tratamiento con CYLATRON® durante 6 meses o más, la incidencia acumulada de fatiga moderada a severa, depresión y el aumento de ALT y AST fue estable con un ligero aumento en la incidencia acumulada entre los 6 y 36 meses. La proporción total de tiempo en tratamiento durante el cual los pacientes experimentan un grado 2 o mayor fatiga o depresión se redujo sustancialmente en los pacientes que continuaron el tratamiento más allá de 1 año.

Los efectos adversos de especial interés reportados en pacientes asignados al azar a CYLATRON® son los siguientes: Fatiga de cualquier gravedad fue reportada en un 7% como un evento adverso grave. Fatiga grado 3 o 4 fue reportada en 16% de los pacientes. La depresión de cualquier gravedad fue reportada en 59% de los pacientes con melanoma en el grupo CYLATRON® y en el 24% en el grupo de observación. En total, 11 pacientes con melanoma (10 pacientes en el grupo de CYLATRON® y 1 paciente en el grupo de observación) reportaron una depresión grave. Veintitrés pacientes con melanoma (4%) en el grupo CYLATRON® informaron una o más reacciones adversas de cualquier grado en relación con trastornos cardíacos. Trastornos cardíacos se informaron como eventos adversos graves en el 2% de los pacientes en el grupo de CYLATRON®. El trastorno cardíaco, como un evento adverso asociado con la interrupción del estudio, se informó en 9 pacientes (1%) tratados con CYLATRON®. Otros eventos adversos médicamente significativos que se registraron en hasta un 5% de los pacientes con melanoma que reciben CYLATRON® y con mayor frecuencia que lo reportado en el grupo de observación incluyen anemia, neutropenia, neutropenia febril, leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatía, conjuntivitis, ojo seco, disminución de la agudeza visual, trombosis de la vena retiniana, hipertiroidismo, hipotiroidismo, tiroiditis, dismenorrea, hiperglucemia, hipernatremia, hipertrigliceridemia, hipopotasemia, gota, sequedad de boca, estomatitis, dolor abdominal, estreñimiento, infección, infección de la piel, infección del tracto urinario, infección de la herida, infección fúngica, infección viral, abscesos, gastroenteritis, colitis, pancreatitis, dolor faringolaríngeo, infección del tracto respiratorio superior, faringitis, bronquitis, infección del tracto respiratorio inferior, neumonía, dolor de espalda, debilidad muscular, dolor en las extremidades, agitación, irritabilidad, ansiedad, insomnio, trastornos de la libido, disfunción eréctil,



estrés, mareos, ataques de pánico, pérdida del conocimiento, neuropatía periférica motora, síncope, temblor, trastornos psicóticos, alucinaciones, sordera, vértigo, parálisis del nervio VII, dolor de pecho, hipertensión, piel seca, eczema, hiperhidrosis, reacción de pigmentación, prurito, sofocos, fotosensibilidad, psoriasis, erupción cutánea, fenómeno de Raynaud y sobredosis accidental.

#### Pacientes Geriátricos (□ 65 años de edad)

Estudios clínicos de CYLATRON® no incluyeron un número suficiente de sujetos con edades de 65 años y mayores para determinar si ellos responden de forma diferente a sujetos más jóvenes.

### 7.2 Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, hay un potencial de inmunogenicidad. En un estudio clínico realizado en pacientes con melanoma, la incidencia de anticuerpos que se unen a peginterferón alfa-2b fue de aproximadamente el 35% (50/144 sujetos). Entre los sujetos que dieron positivo para anticuerpos de unión, el 2% (1/50 pacientes) desarrollaron anticuerpos neutralizantes. No se observaron diferencias aparentes en la seguridad o eficacia en los sujetos sobre la base de la presencia o ausencia de anticuerpos neutralizantes.

La incidencia de la formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, incluyendo metodología de ensayo, manipulación de la muestra, el momento de la recolección de muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra CYLATRON® con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

### 7.3 Experiencia Post-mercadeo

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de peginterferón alfa-2b. Estas reacciones adversas se observaron en pacientes que usan este medicamento para la indicación de hepatitis C (como monoterapia y en combinación con ribavirina). Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

En muy raras ocasiones, los interferones alfa, incluyendo peginterferón alfa-2b, pueden estar asociados con la anemia aplásica o aplasia pura de células rojas.

**Efectos adversos reportados que pueden ocurrir en asociación con la inyección de Peginterferon alfa-2b**

#### **Trastornos en Sangre y Sistema linfático**

**Púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica.**

#### **Trastornos cardíacos**

**Arritmia (parecían estar principalmente relacionados con enfermedades cardiovasculares CVS pre-existentes y tratamientos previos con agentes cardiotóxicos) (reportado rara vez), isquemia cardíaca (muy raramente), cardiomiopatía (puede ser reversible al suspender el interferón alfa y se ha reportado raramente en pacientes sin evidencia previa de enfermedad cardíaca), infarto de miocardio (muy raramente) y pericarditis.**

#### **Trastornos endocrinos**

**Hipertiroidismo, hipotiroidismo.**

#### **Trastornos oculares**

**Exudados algodonosos (reportado raramente), pérdida de la agudeza visual o del campo visual (reportado rara vez), neuritis óptica (reportado raramente) [véase 4. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS]; Papiledema (reportado rara vez), arteria retiniana u obstrucción venosa (reportado rara vez), hemorragias de la retina (reportadas raramente); retinopatías (incluyendo edema macular; desprendimiento de retina seroso) (reportado raramente); Síndrome Vogt Koyanagi Harada**

#### **Trastornos gastrointestinales**

**Pancreatitis (reportado en raras ocasiones), colitis ulcerosa e isquémica (muy raramente); pigmentación de la lengua.**

#### **Trastornos generales y condiciones del sitio de administración**

**Condiciones asténicas, incluyendo astenia, malestar general y fatiga, necrosis en el sitio de inyección (muy raramente).**

#### **Trastornos del sistema inmunológico**

**Reacciones agudas de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxis, urticaria, angioedema, sarcoidosis o exacerbación de sarcoidosis (muy raramente).**

#### **Infecciones e infestaciones**

**Infecciones bacterianas incluyendo septicemia y reactivación de la Hepatitis B en paciente co-infectados con HCV/HBV.**

#### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

**Deshidratación, diabetes (reportado raramente); cetoacidosis diabética; hipertrigliceridemia (reportado raramente).**

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

**Miositis (reportado raramente); rabdomiólisis (reportado raramente); artritis reumatoide (autoinmune o mediada por inmunidad), lupus eritematoso sistémico (autoinmune o mediado por inmunidad).**

**Trastornos del Sistema Nervioso**

**Isquemia cerebrovascular (muy raramente), encefalopatía (muy raro), parálisis facial, dolor de cabeza tipo migraña, neuropatía periférica (reportado raramente), convulsiones (reportadas raramente).**

**Trastornos psiquiátricos**

**Comportamiento agresivo hacia los demás, intento de suicidio, ideación homicida, suicidio, ideación suicida.**

**Trastornos renales y urinarios**

**Falla renal (rara vez se informó), insuficiencia renal (reportado raramente).**

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales**

**Fibrosis pulmonar**

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

**Eritema multiforme (muy raramente), psoriasis, síndrome de Stevens Johnson (muy raramente), necrólisis epidérmica tóxica (muy raramente).**

**Trastornos vasculares**

**Hemorragia cerebrovascular (muy raramente), vasculitis.**

**Interferencia con Pruebas de laboratorio**

**Desconocida**

**Adicionalmente, el interesado debe ajustar la información para prescribir al presente concepto.**

### 3.2.8.2 LEMTRADA®

Expediente : 20067976  
Radicado : 2017067547 / 2017181442  
Fecha : 12/12/2017  
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia

Composición: Cada vial de 1.2mL contiene 12mg de Alemtuzumab

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Lemtrada® (Alemtuzumab) está indicado para el tratamiento alternativo de pacientes adultos con esclerosis múltiple recidivante remitente (RR) con enfermedad activa definida por características clínicas o por imágenes de diagnóstico

Contraindicaciones: Lemtrada® (alemtuzumab) está indicado para el tratamiento alternativo de pacientes adultos con esclerosis múltiple recidivante remitente (RR) con enfermedad activa definida por características clínicas o por imágenes de diagnóstico

Advertencias y precauciones de uso:

Antes del tratamiento, el paciente deberá recibir información educativa e informarse de los riesgos y los beneficios, así como de la necesidad de comprometerse a un seguimiento de 48 meses tras la última administración de lemtrada. Se deberá recordar al paciente el permanecer vigilante para los síntomas que puede experimentar y buscar ayuda médica inmediata si lo requiere.

Autoinmunidad:

El tratamiento con lemtrada puede provocar la formación de autoanticuerpos y aumentar el riesgo de afecciones autoinmunes, entre ellas púrpura trombocitopénica inmunitaria (pti), trastornos de la tiroides o, con poca frecuencia, nefropatías (p. ej., la enfermedad de la membrana basal antiglomerular).

Púrpura trombocitopénica inmunitaria:

Se han observado eventos graves de pti en aproximadamente el 1 % de los pacientes tratados con lemtrada, en ensayos clínicos controlados sobre esclerosis múltiple (ms). En un estudio clínico controlado en pacientes con ms, 1 paciente

desarrolló pti, la cual no fue detectada antes de la implementación de los requerimientos mensuales de monitoreo de sangre y falleció debido a una hemorragia intracerebral. El inicio de la pti se produjo, en general, entre 14 y 36 meses después de la primera exposición a lemtrada. Se deben obtener recuentos sanguíneos completos (complete blood counts, cbc) con diferencial, antes del inicio del tratamiento, y a intervalos mensuales a partir de entonces, hasta 48 meses después de la última infusión. Si se sospecha pti, se debe obtener un cbc en forma inmediata. Si se confirma el inicio de pti, debe iniciarse la intervención médica que corresponda, incluida la derivación a un especialista. Los datos de ensayos clínicos sobre ms han mostrado que el cumplimiento de los requisitos de monitoreo de sangre y la educación relacionada con los signos y síntomas de pti, han llevado a la detección y al tratamiento precoz de pti, y la mayoría de los casos responden a la terapia médica de primera línea.

Se desconoce el riesgo potencial asociado con reiniciar el tratamiento con lemtrada después de la aparición de pti.

#### Nefropatías:

Se han observado nefropatías, incluida la enfermedad de la membrana basal antiglomerular (anti gbm) en el 0,3 % de los pacientes en ensayos clínicos sobre ms y, por lo general, ocurrieron dentro de los 39 meses después de la última administración de lemtrada. En los ensayos clínicos, se han observado 2 casos de enfermedad anti gbm. Ambos casos fueron graves y se identificaron en forma precoz mediante el monitoreo clínico y de laboratorio, y tuvieron un resultado positivo después del tratamiento.

Las manifestaciones clínicas de nefropatía pueden incluir elevación de creatinina sérica, hematuria y/o proteinuria. Aunque no se observó en ensayos clínicos, la hemorragia alveolar que se manifiesta como hemoptisis puede presentarse como un componente de la enfermedad anti gbm.

Los niveles de creatinina sérica y el uroanálisis deben obtenerse antes del inicio del tratamiento y, a partir de entonces, en intervalos mensuales hasta 48 meses después de la última infusión. La observación de los cambios clínicamente significativos desde el inicio en la creatinina sérica, la hematuria inexplicable y/o la proteinuria, debe indicar la necesidad de una mayor evaluación de las nefropatías, incluida la derivación a un especialista. La detección y el tratamiento precoz de las nefropatías pueden disminuir el riesgo de resultados deficientes. se desconoce el riesgo potencial asociado con el reinicio del tratamiento con lemtrada después de la aparición de las nefropatías.

#### Trastornos tiroideos:

Se han observado trastornos autoinmunes de la tiroides en aproximadamente un 36 % de los pacientes tratados con 12 mg de lemturada en ensayos clínicos de ms, hasta 4 años después de la primera exposición a lemturada. Los trastornos autoinmunes de la tiroides observados incluyeron hipertiroidismo o hipotiroidismo. La mayoría de los eventos fueron de gravedad leve a moderada. Ocurrieron eventos graves en <1 % de los pacientes, mientras que únicamente se observó enfermedad de basedow (también conocida como enfermedad de graves), hipertiroidismo e hipotiroidismo en más de 1 paciente. La mayoría de los eventos tiroideos se trataron con terapia médica convencional. Sin embargo, algunos pacientes requirieron intervención quirúrgica.

En los ensayos clínicos, se permitió que los pacientes que habían desarrollado acontecimientos tiroideos volvieran a recibir tratamiento con lemturada. Aproximadamente el 6% de los pacientes de la población total estudiada desarrollaron un evento adverso tiroideo durante el año de seguimiento al inicio del tratamiento de alemtuzumab y volvieron a recibir el tratamiento. La mayoría de estos pacientes que volvieron a recibir el tratamiento no experimentaron un empeoramiento de la intensidad de los trastornos tiroideos.

Deben obtenerse pruebas de función tiroidea (fft), tales como niveles de la hormona estimulante de la tiroides (tsh), antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses en adelante, hasta 48 meses después de la última infusión.

La enfermedad de la tiroides conlleva riesgos especiales en las mujeres que están embarazadas.

#### Citopenias:

Con poca frecuencia se han informado sospechas de citopenias autoinmunes, tales como neutropenia, anemia hemolítica y pancitopenia en pacientes que participan en ensayos clínicos sobre ms. Los resultados del cbc deben usarse para monitorear las citopenias. Si se confirma una citopenia, debe iniciarse de inmediato la intervención médica que corresponda, incluida la derivación a un especialista.

#### Reacciones asociada a la infusión:

En los ensayos clínicos, se definieron las reacciones asociadas a la infusión (rai) como cualquier evento adverso que ocurre durante o dentro de las 24 horas de realizada la infusión de lemturada. La mayoría de los pacientes tratados con lemturada en ensayos clínicos controlados sobre ms experimentaron rai de leves a moderadas durante y/o hasta 24 horas después de la administración de 12 mg de lemturada. Estas rai incluyeron a menudo: dolor de cabeza, sarpullido, pirexia,

náuseas, urticaria, prurito, insomnio, escalofríos, rubefacción, fatiga, disnea, disgeusia, malestar en el pecho, sarpullido generalizado, taquicardia, bradicardia, dispepsia, mareos, y dolor . En el 3 % de los pacientes se presentaron reacciones graves, incluidos casos de pirexia, urticaria, fibrilación auricular, náuseas, malestar en el pecho e hipotensión. Además, se ha informado anafilaxia en forma poco frecuente.

Se recomienda que los pacientes sean medicados previamente con corticosteroides, inmediatamente antes del inicio de la infusión de lemtrada durante los 3 primeros días de cualquier ciclo de tratamiento para mitigar los efectos de las reacciones a la infusión.

En ensayos clínicos, los pacientes fueron tratados previamente con 1.000 mg de metilprednisolona, durante los primeros 3 días de cada ciclo de tratamiento con lemtrada. También podría considerarse el tratamiento previo con antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de la administración de lemtrada.

La mayoría de los pacientes en estudios clínicos controlados recibieron antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de al menos 1 infusión de lemtrada. Los pacientes pueden presentar rai a pesar del tratamiento previo. se recomienda observar si aparecen reacciones a la infusión durante 2 horas después de cada infusión de lemtrada. Los médicos deben conocer el historial cardiaco del paciente ya que las reacciones asociadas a la infusión pueden incluir síntomas cardiacos como taquicardia. Si se presenta una rai, se debe proporcionar el tratamiento sintomático correspondiente, según sea necesario. Si la infusión no es bien tolerada, se puede extender la duración de la infusión. Si se producen reacciones graves a la infusión, se debe considerar la interrupción inmediata de la infusión iv. Se debe disponer de recursos para el manejo de las reacciones graves o de anafilaxia.

### Infecciones

Se produjeron infecciones en el 71 % de los pacientes tratados con 12 mg de lemtrada, en comparación con el 53 % de los pacientes tratados con rebif® (interferón beta-1a [ifnb-1a]) en ensayos clínicos controlados sobre ms, con duraciones de hasta 2 años y fueron de gravedad predominantemente leve a moderada. Las infecciones que se produjeron más a menudo en pacientes tratados con lemtrada que en pacientes tratados con ifnb-1a incluyeron: nasofaringitis, infección de las vías urinarias, infección de las vías respiratorias superiores, sinusitis, herpes bucal, influenza y bronquitis. en ensayos clínicos controlados sobre ms, se observaron infecciones graves en el 2,7 % de los pacientes tratados con lemtrada, en comparación con el 1,0 % de los pacientes tratados con ifnb-1a. Las infecciones graves en el grupo con lemtrada incluyeron: apendicitis, gastroenteritis, neumonía, herpes zóster e infección de los dientes.

Las infecciones generalmente fueron de duración normal y se resolvieron después del tratamiento médico convencional.

infecciones graves del virus de la varicela zóster, incluida la reactivación de la varicela primaria y la varicela zóster, se han producido más a menudo en pacientes tratados con 12 mg de lemrada (0,3 %) en ensayos clínicos, en comparación con ifnb-1a (0 %). también se ha informado infección del virus del papiloma humano (human papilloma virus, hpv) cervical, incluida la displasia cervical, en pacientes tratados con 12 mg de lemrada (2 %). se recomienda que las pacientes se realicen el examen de detección de hpv en forma anual.

Se ha informado tuberculosis en los pacientes tratados con lemrada e ifnb-1a en ensayos clínicos controlados. Se ha informado tuberculosis activa y latente en el 0,3 % de los pacientes tratados con lemrada, con más frecuencia en regiones endémicas. Antes del inicio de lemrada, se debe realizar el examen de detección de tuberculosis de acuerdo con las pautas locales.

Se observaron infecciones fúngicas superficiales, especialmente candidiasis oral y vaginal, más comúnmente en pacientes tratados con lemrada (12 %) que en pacientes tratados con ifnb-1a (3 %) en ensayos clínicos de ms.

Se ha informado de meningitis por listeria en los pacientes tratados con lemrada. la duración del riesgo incrementado para meningitis por listeria no es clara, aunque los casos de meningitis por listeria generalmente ocurrieron entre el mes 1 de tratamiento con alemtuzumab. los pacientes deben evitar o cocinar adecuadamente los alimentos que sean fuentes potenciales de listeria monocytogenes.

Los médicos deben considerar retrasar el inicio de la administración de lemrada en pacientes con infección activa hasta que la infección esté completamente controlada.

Debe iniciarse profilaxis con un agente oral antiherpes a partir del primer día del tratamiento de lemrada y continuar por un mínimo de 1 mes, después de cada ciclo de tratamiento.

Lemtrada no se ha administrado para el tratamiento de ms de forma concomitante con terapias antineoplásicas o inmunosupresoras. El uso concomitante de lemrada con cualquiera de estas terapias puede aumentar el riesgo de inmunosupresión.

No hay datos disponibles acerca de la asociación de lemrada con la reactivación del virus de la hepatitis b (vhb) o el virus de hepatitis c (vhc), ya que los pacientes



con signos de infecciones activas o crónicas fueron excluidos de los ensayos clínicos. Debe considerarse la realización de exámenes de detección en pacientes con alto riesgo de infección de vhb y/o vhc antes del inicio de lemtrada, y se debe ejercer precaución al recetar lemtrada a pacientes identificados como portadores de vhb y/o vhc, ya que estos pacientes pueden tener riesgo de daño hepático irreversible relacionado con la reactivación potencial del virus como consecuencia de sus estados preexistentes.

### Anticoncepción

Se observó transferencia a la placenta y actividad farmacológica de lemtrada en ratones durante la gestación y después del parto. Las mujeres fértiles deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento, y durante 4 meses después del ciclo de tratamiento con lemtrada.

### Vacunas

Se recomienda que los pacientes hayan completado los requisitos de vacunación locales, al menos 6 semanas antes del tratamiento con lemtrada. No se ha estudiado la capacidad de generar una respuesta inmune a cualquier vacuna después del tratamiento con lemtrada.

No se ha estudiado formalmente la seguridad de la inmunización con virus vivos después de un ciclo de tratamiento con lemtrada en ensayos clínicos controlados sobre ms y no se deben administrar estas vacunas a pacientes con ms que han recibido un ciclo de lemtrada recientemente.

### Vacunación/prueba del anticuerpo del virus de la varicela zóster

Al igual que con cualquier fármaco inmunomodulador, antes de iniciar un ciclo de tratamiento con lemtrada, se deben realizar análisis a los pacientes sin historial de varicela o sin vacunación contra el virus de la varicela zóster (vvz) para detectar anticuerpos contra el vvz. debe considerarse la vacunación contra el vvz en pacientes que obtuvieron resultados negativos en el análisis de anticuerpos antes del inicio del tratamiento con lemtrada. para permitir que se produzca el efecto completo de la vacunación de vvz, posponga el tratamiento con lemtrada por 6 semanas después de la vacunación.

### Pruebas de laboratorio útiles para el control de los pacientes

Deben realizarse pruebas de laboratorio a intervalos periódicos durante 48 meses después del último ciclo de tratamiento con lemtrada para controlar la aparición de signos precoces de enfermedad autoinmune:

- cbc con diferencial (previo al inicio del tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- niveles de creatinina sérica (antes del inicio de tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- uroanálisis (antes del inicio del tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- prueba de función de la tiroides, como el nivel de tsh (antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces).

Efectos en la capacidad para conducir y manejar maquinaria pesada

No se han realizado estudios sobre los efectos de alemtuzumab en la capacidad para conducir y manejar máquinas.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017012712 emitido mediante Acta No. 01 de 2017, numeral 3.1.9.1 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Auto No. 2017012712., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir versión 4 según CCDS versión 5 LRC 16 de Enero de 2017 + CCDS 6 LRC 09 allegada mediante radicado 2017181442 para el producto de la referencia.

### 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

#### 3.3.1 DAKTARIN® GEL ORAL

Expediente : 40227  
Radicado : 2017028441/ 2017146518  
Fecha : 10/10/2017  
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada 100 g contiene 2 g de miconazol

Forma farmacéutica: Gel

Indicaciones: Antimicótico de uso sistémico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo.

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017008574 del 11 de Julio de 2017, conceptuado en el Acta No. 11 de 2017 numeral 3.14.10., con el fin de continuar con la aprobación de la información para prescribir versión Noviembre 23 de 2016, para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 11 de 2017 SEMPB, numeral 3.14.10., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información para prescribir versión Noviembre 23 de 2016, para el producto de la referencia.

### 3.3.2. ENDOLUCINBETA®

Radicado : 181004438  
Fecha : 11/01/2018  
Interesado : Pharma Nueclear S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos conceptuar acerca de como aplica para registrar el precursor radio farmacéutico EndolucinBeta® teniendo en cuenta lo siguiente:

Concesión de Registro Sanitario Invima 2016M-017421

- Producto: Lutapol
- Titular y Fabricante: Polatom Polonia
- Importador: Pronuclear Cra. 18 # 166 – 32 Bogotá DC
- El lutecio-177 ITG EndolucinBeta recibió de la agencia Europea de Medicamentos (EMA) la autorización de comercialización en Agosto 4, 2016, acorde a la recomendación positiva del comité europeo de medicamentos de uso Humano (CHMP) de mayo 10, 2016

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

**Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.**

### **3.3.3. STIVARGA® (REGORAFENIB)**

Radicado : 17069143  
Fecha : 29/06/2017  
Interesado : Bayer S.A.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de enero de 2018 al interesado Bayer S.A. con el fin de escuchar los argumentos en razón del Producto Stivarga® (regorafenib).

### **3.3.4. AVELUMAB**

Radicado : 17072663  
Fecha : 10/07/2017  
Interesado : Merck S.A.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de enero de 2018 al interesado Merck S.A. con el fin de escuchar los argumentos en razón del Producto Avelumab.

### **3.3.5. VENCLEXTA® VENETOCLAX**

Radicado : 17096201  
Fecha : 12/09/2017  
Interesado : Abbie S.A.S

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de febrero de 2018 al interesado Abbie S.A.S con el fin de escuchar los argumentos en razón del Producto Venclexta® Venetoclax (conceptos Acta No. 17 de 2017 SEMPB, numeral 3.1.1.10., y Acta No. 30 de 2016 SEMPB, numeral 3.1.1.3.).

### 3.3.6. AMBISOME (ANFOTERICINA B LIPOSOMAL)

Radicado : 17107664  
Fecha : 12/10/2017  
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de febrero de 2018 al interesado Stendhal Colombia S.A.S con el fin de escuchar los argumentos en razón del Producto Ambisome Anfotericina B Liposomal (Acta No. 30 de 2016 SEMPB, numeral 3.3.4.)

### 3.3.7. L GLUTAMINA

Radicado : 20181019395  
Fecha : 02/02/2018  
Interesado : ACPEM

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de febrero de 2018 al interesado ACPEM con el fin de escuchar los argumentos en razón del Producto L-glutamina

### 3.3.8. LIBERTRIM® ALFA

Expediente : 20126598  
Radicado : 2017058849  
Fecha : 28/04/2017  
Interesado : Productos Científicos, S.A. de C.V.

Composición:

Cada comprimido contiene: 200mg de Maleato de Trimebutina equivalente a 154 mg de trimebutina base, 45mg de Alfa-D-galactosidasa equivalente a 450 GalU de Alfa galactosidasa, 75mg de Simeticona

Forma farmacéutica: Comprimidos

Indicaciones:

Tratamiento del síndrome de intestino irritable

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Oclusión intestinal, apendicitis y perforación intestinal. Miastenia gravis.

#### Precauciones y Advertencias:

A dosis terapéuticas, presenta elevado margen de seguridad. Se recomienda respetar la dosis sugerida y vigilar continuamente la glicemia de pacientes que cursan con Diabetes Mellitus, en caso de observar alteraciones a glicemia ajustar dosis de Libertrim® alfa, ya que alfa D-galactosidasa fracciona carbohidratos complejos a simples, lo cual incrementa la cantidad disponible de carbohidratos absorbibles de la dieta en el tracto gastrointestinal.

#### Reacciones Adversas:

Libertrim® alfa tiene una excelente tolerabilidad clínica, hemática y renal, y solo en raras ocasiones, debido a la trimebutina, se han reportado cefaleas y reacciones cutáneas leves que no han requerido la suspensión del tratamiento. Eventualmente pueden presentarse: náusea, dispepsia o diarrea. La alfa D-galactosidasa y la simeticona no tienen absorción sistémica y no se conocen efectos adversos relacionados

#### Interacciones:

Libertrim® alfa tiene un amplio perfil de tolerabilidad y a la fecha, no existen reportes de incompatibilidad cuando se administra por vía oral con otros medicamentos o con alcohol, no se ha observado ni ningún otro tipo de interacción.

Algunos estudios en modelos animales, han mostrado un aumento del efecto de los anticoagulantes orales, cuando se administran junto con trimebutina. También en estudios en animales, el maleato de trimebutina incrementa la duración de la curarización inducida por la d-tubocurarina. Al igual que con la alfa D-galactosidasa, a la fecha, no existen reportes de ningún tipo de interacciones medicamentosas ni de otro género con la simeticona.

Vía de administración: Oral

#### Dosificación y Grupo etario:

1 comprimido cada 8 a 12 horas por 1 mes y hasta por 3 meses a criterio del médico. Periodos mayores a 3 meses quedan bajo criterio y responsabilidad del médico tratante. Tomar los comprimidos 15 a 30 minutos antes de los alimentos con 250 ml de agua

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: Registrado y Comercializado en México. Indicado para síndrome de intestino irritable

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de la Evaluación farmacológica de la nueva asociación para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información anexada es insuficiente para justificar la asociación propuesta por el interesado, ya que el estudio clínico presentado no muestra diferencias significativas de la asociación frente al uso de trimebutina sola. Además, la mayor parte del resto de la información aportada se refiere a aspectos epidemiológicos y fisiopatológicos del síndrome de intestino irritable y no aporta evidencia clínica que soporte la utilidad de la asociación en la indicación solicitada.

Por tanto, el interesado debe allegar estudios clínicos de la asociación en la indicación solicitada, que permitan determinar un balance riesgo beneficio favorable para el producto de la referencia

Así mismo, el interesado debe allegar información preclínica del compuesto alfa-D galactosidasa, que no figura en normas farmacológicas.

### 3.4. ACLARACIONES

#### 3.4.1. FACTANE® 500 U.I.

Expediente : 20022583

Radicado : 2017045017/ 2017148045

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora corrige el concepto emitido en el Acta No. 05 de 2017, numeral 3.2.3.3., en el sentido de indicar que las reacciones adversas para el producto de la referencia son:

**Reacciones Adversas:** La formación de anticuerpos neutralizadores (inhibidores) del factor VIII es una complicación conocida del tratamiento de pacientes con hemofilia A que puede dar lugar a una respuesta clínica insuficiente.

**Durante los ensayos clínicos con factor VIII de coagulación humano de LFB BIOMEDICAMENTS realizados en 104 pacientes no tratados previamente**

que presentaban niveles de FVIII:C < 1%, 15 pacientes desarrollaron inhibidores (14,4%), de los cuales 5 lo hicieron con niveles superiores a 5 BU.

No aparecieron inhibidores en 32 pacientes con hemofilia grave previamente tratados durante por lo menos seis meses en el curso de ensayos clínicos realizados con Factane.

Desde la comercialización de FACTANE 100UI/mL, la incidencia de inhibidores se observaron en los PUPs (pacientes no tratados anteriormente) tratados con FACTANE 100UI/mL, así como en PTPs (pacientes tratados previamente)

El estado de los pacientes tratados con factor de coagulación humano VIII se debe monitorear cuidadosamente para detectar el desarrollo de inhibidores mediante observación clínica y los ensayos de laboratorio adecuados.

Raramente se observa la aparición de alergias o de reacciones anafilácticas (incluyendo shock).

La frecuencia de las reacciones adversas se evaluaron de acuerdo a la siguiente especificación de frecuencia: muy común ( $\geq$ : 1/10), común ( $\geq$ : 1/100 a < 1/10), frecuente ( $\geq$ : 1/1000 a 1/100), raro ( $\geq$ : 1/10000 a < 1/1000) y muy raro (< 1/10000), desconocido (no se pudo calcular de acuerdo a los datos disponibles)

**Trastornos del sistema inmune**

Frecuencia desconocida: hipersensibilidad, shock anafiláctico

**Trastornos psiquiátricos**

Frecuencia desconocida: inquietud

**Trastornos del sistema nervioso:**

Frecuencia desconocida: dolor de cabeza, letargia, hormiguelo

**Trastornos cardíacos**

Frecuencia desconocida: Taquicardia

**Trastornos vasculares**

Frecuencia desconocida: Hipotensión, sofocos

**Trastornos respiratorios torácicos y mediastinales**



**Frecuencia desconocida: disnea, sibilancias**

**Trastornos Gastrointestinales**

**Frecuencia desconocida: náusea, vómito**

**Trastornos de la piel y tejido subcutáneo**

**Frecuencia desconocida: prurito, eritema, urticaria, angi o-edema**

**Trastornos generales y condiciones del lugar de administración**

**Frecuencia desconocida: opresión en el pecho, edema local, edema generalizado, doloren el lugar de la infusión, escalofríos, astenia**

**Investigaciones**

**Frecuencia desconocida: Fiebre**

### **3.4.2. RECORMON POLVO LIOFILIZADO 50.000 UI/10 mL**

Expediente : 20033691

Radicado : 2016097483

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 24 de 2016, numeral 3.1.3.1., en el sentido de indicar que la norma farmacológica para el producto de la referencia es: 17.2.0.0.N10

### **3.4.3. VOLTAREN EMULGEL**

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 05 de 2017 Primera Parte SEMNNIMB numeral 3.1.2.9., en el sentido de indicar que el concepto emitido en dicha acta es igualmente aplicable para el radicado 2017151811.

### **3.4.4. EpiPen® 0.3 mg EpiPen Jr® 0.15 mg**

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 22 de 2016 Primera Parte numeral 3.1.6.6., en el sentido de indicar que la concentración por mL para los productos de la referencia son:

- **EpiPen® 0.3 mg: Cada mL de solución inyectable contiene 1mg de epinefrina**
- **EpiPen Jr® 0.15 mg: Cada mL de solución inyectable contiene 0.5mg de epinefrina**

### 3.4.5. ORACEA® CÁPSULAS

Expediente : 20067176  
Radicado : 2013106865

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 47 de 2013 numeral 3.1.5.8., en el sentido de indicar que la norma farmacológica para el producto de la referencia es la 4.1.1.1.N10 y no como aparece en el acta de la referencia.

### 3.4.6. IMMUNOHBS

Radicado : 20181006268  
Fecha : 15/01/2018  
Interesado : Kedrion SPA

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2017, numeral 3.2.3.7, a través del cual se recomienda continuar con el proceso de renovación y aprobar el inserto en el sentido de incluir dentro de las contraindicaciones: trombocitopenia severa y desordenes de la coagulación.

Teniendo en cuenta que el mismo inserto aplica para los 3 productos IMMUNOHBS 180, 540, 1000 UI. Los tres productos se encuentran en proceso de evaluación farmacológica con aprobación de inserto para renovación de registro y les han emitido concepto en el acta 14 de 2017 numeral 3.1.3.3. Sin embargo para el producto relacionado no se evidencia ajuste de contraindicaciones en el acta 02 de 2017 numeral 3.2.3.7. Con el fin que todos los productos queden alienados con la misma información e inserto, solicitan aclarar el concepto incluyendo la contraindicación: trombocitopenia severa y desordenes de la coagulación.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2017, numeral 3.2.3.7., en el sentido de indicar que las contraindicaciones son como aparecen a continuación y no como aparece en el Acta mencionada:

### Contraindicaciones:

**Contraindicaciones: Si es alérgico (hipersensible) a las inmunoglobulinas humanas o a alguna sustancia contenida en IMMUNOHBs.**

**Por ejemplo, si usted tiene una deficiencia de inmunoglobulinas A (IgA), puede desarrollar anticuerpos contra la inmunoglobulina A en la sangre. IMMUNOHBs contiene pequeñas cantidades de IgA y, por lo tanto, podrían manifestarse graves reacciones alérgicas.**

**En este caso el médico debe evaluar el beneficio del tratamiento con IMMUNOHBs contra el riesgo potencial de reacciones alérgicas.**

### Trombocitopenia y desordenes de la coagulación.

Siendo las 16:00 del día 1 de Marzo de 2018, 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

---

**MARIO FRANCISCO GUERRERO**  
Miembro SEMNNIMB

---

**MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO**  
Miembro SEMNNIMB

---

**FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL**  
Miembro SEMNNIMB

---

**JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ**  
Miembro SEMNNIMB

---

**CLAUDIA YANETH NIÑO CORDERO**  
Miembro SEMNNIMB

---

**JOHANNA ANDREA GARCIA CORTES**  
Miembro SEMNNIMB

---

**ROSANA RAMIREZ PEDREROS**

**Miembro SEMNNIMB**

---

**ANGELICA MARIA SANDOVAL FORERO**

**Miembro SEMNNIMB**

---

**MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL**

**Miembro SEMNNIMB**

---

**GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ**  
**Secretaria SEMNNIMB**

---

**FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN**  
**Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos**  
**Presidente SEMNNIMB**