



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 15 DE 2020

SESIÓN ORDINARIA 10, 11, 12 y 13 DE AGOSTO DE 2020

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1 MOLÉCULAS NUEVAS
 - 3.1.1. Medicamentos de síntesis
 - 3.1.2. Medicamentos biológicos
 - 3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
 - 3.4.1. Medicamentos de síntesis
 - 3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
 - 3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS
 - 3.8. ACLARACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
José Gilberto Orozco Díaz
Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Kenny Cristian Díaz Bayona
Claudia Yaneth Niño Cordero
Kelly Johana Ospina Velásquez
Judy Hasleidy Martínez Martínez
Cristián Gómez Delgadillo
Sindy Pahola Pulgarin Madrigal
Paula Catherine Leal Rojas
Judith Del Carmen Mestre Arellano

Secretaria de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y
Medicamentos Biológicos
Leia Esther Hidalgo Urrea

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 Medicamentos de síntesis

- 3.1.1.1 **VITRAKVI 25 mg Cápsulas**
- VITRAKVI 100 mg Cápsulas**
- VITRAKVI 20 mg/mL Solución oral**

Expediente : 20167864
Radicado : 20191154500 / 20201102879
Fecha : 12/06/2020
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada cápsula contiene sulfato de larotrectinib, equivalente a 25 mg de larotrectinib.

Cada cápsula contiene sulfato de larotrectinib, equivalente a 100 mg de larotrectinib.

Cada ml de solución oral contiene sulfato de larotrectinib, equivalente a 20 mg de larotrectinib

Forma farmacéutica:

Capsula
Solución oral

Indicaciones:

VITRAKVI en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos que presentan una fusión del gen del receptor de tirosina quinasa neurotrófico (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase [NTRK]),

- con una enfermedad localmente avanzada, metastática o cuya resección quirúrgica probablemente genere una elevada morbilidad, y
- con ausencia de opciones terapéuticas satisfactorias

Contraindicaciones:

Ninguna

Precauciones y advertencias:

Eficacia a través de los tipos de tumores

El beneficio de VITRAKVI se ha establecido en estudios de un solo grupo implicando una muestra relativamente pequeña de pacientes con tumores con una fusión del gen NTRK. Los efectos favorables de VITRAKVI se han demostrado en base a la tasa de respuesta global y la duración de la respuesta en un número limitado de tipos de tumores. El efecto podría ser cuantitativamente diferente dependiendo del tipo de tumor, así como de las alteraciones genéticas concomitantes. Por estos motivos, VITRAKVI sólo debe ser usado si no hay opciones terapéuticas para las que el beneficio clínico está establecido, o cuando

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dichas opciones de tratamiento se hayan agotado (es decir, cuando no existan opciones de tratamiento satisfactorias).

Reacciones neurológicas

Se han notificado reacciones neurológicas, incluidas mareo, alteración de la marcha y parestesias, en pacientes tratados con larotrectinib. El inicio de la mayoría de las reacciones neurológicas tuvo lugar en los primeros tres meses de tratamiento. Se debe considerar un aplazamiento, una reducción o la interrupción de la administración de VITRAKVI, dependiendo de la gravedad y la persistencia de estos síntomas.

Elevaciones de transaminasas

Se han notificado aumentos de la ALT y la AST en los pacientes tratados con larotrectinib. La mayoría de los aumentos de la ALT y la AST se produjeron en los primeros 3 meses de tratamiento. Se debe monitorizar la función hepática, incluyendo evaluaciones de la ALT y la AST, antes de la primera dosis, mensualmente durante los primeros 3 meses de tratamiento y luego periódicamente durante el mismo, con análisis más frecuentes en los pacientes que presenten elevaciones de las transaminasas.

La administración de VITRAKVI se aplaza o suspende permanentemente en función de la gravedad. Si se aplaza, se debe modificar la dosis de VITRAKVI al reanudarla.

Administración concomitante con inductores de CYP3A4/P-gp

Evitar la administración concomitante con inductores potentes o moderados de CYP3A4/P-gp con VITRAKVI debido al riesgo de exposición disminuida.

Anticoncepción en mujeres y hombres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos de alta eficacia mientras estén tomando VITRAKVI y durante al menos un mes después de la suspensión del tratamiento.

Se debe indicar a los hombres en edad reproductiva con pareja no embarazada en edad fértil que usen métodos anticonceptivos de alta eficacia durante el tratamiento con VITRAKVI y hasta al menos un mes después de la última dosis.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otro sitio del documento:

- Neurotoxicidad
- Hepatotoxicidad

Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan bajo una amplia variedad de condiciones, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar de forma directa con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos en la sección de advertencias y precauciones y los que se incluyen a continuación reflejan la exposición a VITRAKVI en 176 pacientes, con inclusión de 70 (40 %) pacientes expuestos durante más de 6 meses y 35 (20 %) pacientes expuestos durante más de 1 año.

Acta No. 15 de 2020 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



VITRAKVI se estudió en un ensayo de determinación de la dosis para adultos [LOXO-TRK-14001 (n = 70)], un ensayo de determinación de la dosis pediátrico [SCOUT (n = 43)] y un ensayo de un único grupo [NAVIGATE (n = 63)]. Todos los pacientes presentaban un tumor sólido irreseccable o metastásico y no contaban con opciones de tratamiento alternativas que fueran satisfactorias o progresión de la enfermedad después del tratamiento.

Entre estos 176 pacientes, la mediana de la edad fue de 51 años (rango: 28 días a 82 años); el 25 % tenía 18 años o menos; el 52 % eran hombres y el 72 % eran blancos, el 11 % eran hispanos/latinos, el 8 % eran de raza negra y el 3 % asiáticos. Los tumores más frecuentes en orden de frecuencia descendente fueron el sarcoma de tejidos blandos (16 %), de glándulas salivales (11 %), de pulmón (10 %), de tiroides (9 %), de colon (8 %), el fibrosarcoma infantil (8 %), el primario del sistema nervioso central (SNC) (7 %) o el melanoma (5 %). Las fusiones del gen NTRK se observaron en el 60 % de los pacientes tratados con VITRAKVI. La mayoría de los adultos (80 %) recibieron 100 mg de VITRAKVI por vía oral dos veces al día y el 68 % de los pacientes pediátricos (18 años o menos) recibieron 100 mg/m² de VITRAKVI dos veces al día hasta una dosis máxima de 100 mg dos veces al día. La dosis osciló entre 50 mg por día y 200 mg dos veces al día en adultos y 9,6 mg/m² dos veces al día a 120 mg/m² dos veces al día en pacientes pediátricos.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20 %) en orden de frecuencia descendente fueron fatiga, náuseas, mareos, vómitos, anemia, aumento de la AST, tos, aumento de la ALT, estreñimiento y diarrea.

Las reacciones adversas serias más frecuentes (≥ 2 %) fueron fiebre, diarrea, septicemia, dolor abdominal, deshidratación, celulitis y vómitos. Se produjeron reacciones adversas de grado 3 o 4 en el 51 % de los pacientes; se produjeron reacciones adversas que derivaron en la interrupción o reducción de la dosis en el 37 % de los pacientes y el 13 % debió interrumpir de forma definitiva VITRAKVI debido a las reacciones adversas.

Las reacciones adversas más frecuentes (1-2 % cada una) que derivaron en la interrupción de VITRAKVI fueron edema cerebral, perforación intestinal, derrame pericárdico, derrame pleural, obstrucción del intestino delgado, deshidratación, fatiga, aumento de la ALT, aumento de la AST, fístula enterocutánea, aumento de las amilasas, aumento de las lipasas, debilidad muscular, dolor abdominal, astenia, disminución del apetito, disnea, hiponatremia, ictericia, síncope, vómitos, leucemia mieloide aguda y náuseas.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 3 %) que derivaron en la modificación de la dosis (interrupción o reducción) fueron el aumento de la ALT (6 %), el aumento de la AST (6 %) y los mareos (3 %). La mayoría de las reacciones adversas (82 %) que derivaron en la modificación de la dosis se produjeron durante los primeros tres meses de exposición.

Las reacciones adversas a VITRAKVI que se produjeron en ≥ 10 % de los pacientes y las anomalías de laboratorio que empeoraron respecto del inicio en ≥ 5 % de los pacientes se resumen en las Tablas 2 y 3, respectivamente.

Tabla 2 Reacciones adversas que ocurren en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con VITRAKVI

Reacción adversa	VITRAKVI N = 176	
	Todos los grados* (%)	Grado 3-4 ** (%)
General		
Fatiga	37	3
Fiebre	18	1
Edema periférico	15	0
Gastrointestinal		
Náuseas	29	1
Vómitos	26	1
Estreñimiento	23	1
Diarrea	22	2
Dolor abdominal	13	2
Sistema Nervioso		
Mareos	28	1
Dolor de cabeza	14	0
Respiratorio, torácico y mediastinal		
Tos	26	0
Disnea	18	2
Congestión nasal	10	0
Exploraciones complementarias		
Aumento de peso	15	4
Musculoesquelético y tejido conectivo		
Artralgia	14	1
Mialgia	14	1
Debilidad muscular	13	0
Dolor de espalda	12	1
Dolor en las extremidades	12	1
Metabolismo y nutrición		
Disminución del apetito	13	2
Vascular		
Hipertensión	11	2
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		
Caida	10	1

* Criterios comunes de terminología del Instituto Nacional del Cáncer para eventos adversos (NCI-CTCAE) v 4.03.

** Una reacción adversa de Grado 4 de fiebre

Tabla 3: Anormalidades de laboratorio que ocurren en $\geq 5\%$ de pacientes tratados con VITRAKVI

Anormalidades de laboratorio	VITRAKVI N = 176	
	Todos los grados* (%)	Grado 3-4 ** (%)
Química		
ALT aumentado	45	3
AST aumentado	45	3
Hipoalbuminemia	35	2
Aumento de la fosfatasa alcalina	30	3
Análisis hematológicos		
Anemia	42	10
Neutropenia	23	7

* El denominador para cada parámetro de laboratorio se basa en el número de pacientes con un laboratorio de referencia y post-tratamiento valor disponible que varió de 170 a 174 pacientes.

** NCI-CTCAE v 4.03.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones neurológicas

En la base de datos de seguridad general (N=176), la reacción neurológica observada de grado máximo fue de grado 3 que se observó en seis (3%) pacientes e incluyó mareos,

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



trastornos de la marcha y parestesia (1% cada uno). Las reacciones de grado 2 aparecieron en menos de 5% de los pacientes y los eventos de grado 1 representaron la mayoría de los eventos reportados. No se reportaron eventos de grado 4. Las reacciones neurológicas que conllevaron a la modificación de la dosis incluyeron mareos (5 pacientes) y trastornos de la marcha (1 paciente). Ninguna de estas reacciones adversas llevó a la suspensión del tratamiento. En todos los casos, los pacientes con evidencia de actividad antitumoral que requirieron una reducción de la dosis pudieron continuar la dosificación a una dosis y/o horario reducidos

Elevaciones de transaminasas

En la base de datos de seguridad general (N=176), la elevación de transaminasas observada de grado máximo fue el aumento de ALT de grado 4 en 1 paciente (1%) y los aumentos de ALT y AST de grado 3 en 5 (3%) pacientes para cada uno. La mayoría de las elevaciones de grado 3 fueron transitorias, apareciendo en los ciclos 1-2 de los tratamientos y resolviéndose a grado 1 en los ciclos 3-4. Se observaron aumentos de ALT y AST de grado 2 en 7 (4%) y 8 (5%) pacientes, respectivamente, y aumentos de ALT y AST de grado 1 en 32 (18%) pacientes para cada uno. La mayoría de los aumentos de transaminasas de grado 1 y 2 no empeoraron con dosis continuas no modificadas.

Los aumentos de ALT y AST que llevaron a modificaciones de dosis ocurrieron en 9 (5%) pacientes y 8 (5%) pacientes, respectivamente.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros agentes sobre larotrectinib

Larotrectinib es un sustrato del citocromo P450 (CYP) 3A, glucoproteína P (P-gp) y proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP). La administración conjunta de Vitakvi con fuertes inhibidores de CYP3A e inhibidores de P-gp y BCRP aumenta las concentraciones plasmáticas de larotrectinib. Tener cuidado con el tratamiento concomitante de fuertes inhibidores de CYP3A, P-gp y BCRP (por ejemplo: atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina o voriconazol) y monitorear a los pacientes para detectar reacciones adversas. Evitar consumir toronja o jugo de toronja, ya que también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de larotrectinib.

La administración conjunta de Vitakvi con fuertes inductores de CYP3A y P-gp disminuye las concentraciones plasmáticas de larotrectinib. Evitar el uso concomitante de fuertes inductores de CYP3A y P-gp (por ejemplo: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampina o hierba de San Juan).

Efecto de inhibidores de CYP3A, P-gp y BCRP sobre larotrectinib

Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de una dosis única de 100 mg de Vitakvi con 200 mg de itraconazol (un fuerte inhibidor de CYP3A e inhibidor de P-gp y BCRP) una vez al día durante 7 días aumentó la $C_{máx}$ y el ABC de larotrectinib en 2.8 veces y 4.3 veces, respectivamente.

Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de una dosis única de 100 mg de Vitakvi con una dosis única de 600 mg de rifampina (un inhibidor de P-gp y BCRP) aumentó la $C_{máx}$ y el ABC de larotrectinib en 1.8 y 1.7 veces, respectivamente.

Efecto de inductores de CYP3A y P-gp sobre larotrectinib

Acta No. 15 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de una dosis única de 100 mg de Vitrakvi con 600 mg de rifampina (un fuerte inductor de CYP3A y P-gp) dos veces al día durante 11 días redujo la $C_{máx}$. y el ABC de larotrectinib en 81% y 71%, respectivamente.

Efectos de larotrectinib sobre otros agentes
Efecto de larotrectinib sobre sustratos de CYP3A

Larotrectinib inhibe levemente CYP3A tanto *in vitro* como *in vivo*. Tener cuidado con el uso concomitante de sustratos de CYP3A con un intervalo terapéutico estrecho (por ejemplo: alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimús o tacrolimús) en pacientes que toman Vitrakvi. Si se requiere el uso concomitante de estos sustratos de CYP3A con un intervalo terapéutico estrecho en pacientes que toman Vitrakvi, puede ser necesario modificar la dosis de los sustratos de CYP3A debido a reacciones adversas.

Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de Vitrakvi (100 mg dos veces al día durante 10 días) aumentó la $C_{máx}$. y el ABC de midazolam oral 1.7 veces en comparación con midazolam solo, lo que sugiere que larotrectinib es un leve inhibidor de CYP3A.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:
Posología y forma de administración

Confirmar la presencia de una fusión del gen NTRK en una muestra del tumor antes de iniciar el tratamiento con Vitrakvi

Forma de administración

Para uso oral

Vitrakvi está disponible en forma de cápsula o solución oral con una biodisponibilidad oral equivalente, y puede utilizarse indistintamente.

Cápsula

Se debe aconsejar al paciente que trague la cápsula entera con una gran cantidad de agua. La cápsula no debe abrirse, masticarse ni triturarse.

Solución oral

Administrar la solución oral por vía oral o enteral mediante sonda nasogástrica o gástrica con una jeringa dosificadora.

Esquema de dosificación

Adultos

La dosis recomendada de Vitrakvi en adultos es de 100 mg por vía oral, dos veces al día hasta que el paciente ya no se beneficie clínicamente del tratamiento o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Pediátrico

La dosis en pacientes pediátricos se basa en la superficie corporal (BSA). La dosis recomendada de Vitrakvi en pacientes pediátricos (de 1 mes a 18 años de edad) es de 100 mg/m² por vía oral, dos veces al día con un máximo de 100 mg por dosis hasta que el paciente ya no se beneficie clínicamente del tratamiento o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Administrar Vitrakvi con o sin alimentos.

Si el paciente vomita después de tomar una dosis, no debe tomar una dosis adicional para compensar por los vómitos. Si se omite una dosis, el paciente no debe tomar dos dosis al mismo tiempo para compensar la dosis omitida. Los pacientes deben tomar la siguiente dosis a la próxima hora programada.

Modificación de dosis

Para pacientes que han experimentado efectos adversos:

En todas las reacciones adversas de grado 2, puede ser adecuada una dosificación continuada, aunque se recomienda una estrecha monitorización para garantizar que no se produce un empeoramiento de la toxicidad. Se debe seguir a los pacientes con aumento de la ALT y/o de la AST de grado 2 mediante la realización de análisis sucesivos cada una o dos semanas tras la observación de la toxicidad de grado 2, hasta que esta se resuelva, para determinar si es necesario interrumpir o reducir la dosis.

En caso de reacciones adversas de grado 3 o 4:

- Se debe aplazar la administración de VITRAKVI hasta que la reacción adversa se resuelva o mejore a la situación basal o a grado 1. Reanudar en la siguiente modificación de la dosis si la resolución se produce en un plazo de 4 semanas.
- Se debe suspender permanentemente la administración de VITRAKVI si la reacción adversa no se resuelve en un plazo de 4 semanas.

En la Tabla 1 se facilitan las modificaciones de las dosis recomendadas para VITRAKVI en caso de reacciones adversas.

Tabla 1: Modificación de dosis recomendadas para VITRAKVI por reacciones adversas

Modificación de la dosis	Pacientes adultos y pediátricos con área de superficie corporal de al menos 1,0 m ²	Pacientes pediátricos con área de superficie corporal inferior a 1,0 m ²
Primera	75 mg dos veces al día	75 mg/m ² dos veces al día
Segunda	50 mg dos veces al día	50 mg/m ² dos veces al día
Tercera	100 mg una vez al día	25 mg/m ² dos veces al día

Se debe suspender permanentemente la administración de VITRAKVI en los pacientes incapaces de tolerar VITRAKVI tras tres modificaciones de la dosis.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Se debe reducir la dosis inicial de VITRAKVI en un 50% en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) a grave (Child-Pugh C). No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A).

Pacientes con insuficiencia renal

Los datos clínicos de un estudio farmacocinético indican que la exposición al larotrectinib aumentó 1.46 veces en pacientes con nefropatía terminal. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso Institucional

Acta No. 15 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020005897 emitido mediante Acta No. 16 de 2019 numeral 3.1.1.4, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201102879
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20201102879

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.4, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada cápsula contiene sulfato de larotrectinib, equivalente a 25 mg de larotrectinib.
Cada cápsula contiene sulfato de larotrectinib, equivalente a 100 mg de larotrectinib.
Cada ml de solución oral contiene sulfato de larotrectinib, equivalente a 20 mg de larotrectinib

Forma farmacéutica:

Capsula
Solución oral

Indicaciones:

Larotrectinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos que presentan el gen de fusión del receptor de tirosina quinasa neurotrófico (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase [NTRK]), con una enfermedad localmente avanzada, metastática o cuya resección quirúrgica probablemente genere una elevada morbilidad, y con ausencia de opciones terapéuticas satisfactorias.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Eficacia a través de los tipos de tumores

El beneficio de VITRAKVI se ha establecido en estudios de un solo grupo implicando una muestra relativamente pequeña de pacientes con tumores con una fusión del gen NTRK. Los efectos favorables de VITRAKVI se han demostrado en base a la tasa de respuesta global y la duración de la respuesta en un número limitado de tipos de tumores. El efecto podría ser cuantitativamente diferente dependiendo del tipo de tumor, así como de las alteraciones genéticas concomitantes. Por estos motivos, VITRAKVI sólo debe ser usado si no hay opciones terapéuticas para las que el beneficio clínico está establecido, o cuando dichas opciones de tratamiento se hayan agotado (es decir, cuando no existan opciones de tratamiento satisfactorias).

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones neurológicas

Se han notificado reacciones neurológicas, incluidas mareo, alteración de la marcha y parestesias, en pacientes tratados con larotrectinib. El inicio de la mayoría de las reacciones neurológicas tuvo lugar en los primeros tres meses de tratamiento. Se debe considerar un aplazamiento, una reducción o la interrupción de la administración de VITRAKVI, dependiendo de la gravedad y la persistencia de estos síntomas.

Elevaciones de transaminasas

Se han notificado aumentos de la ALT y la AST en los pacientes tratados con larotrectinib. La mayoría de los aumentos de la ALT y la AST se produjeron en los primeros 3 meses de tratamiento. Se debe monitorizar la función hepática, incluyendo evaluaciones de la ALT y la AST, antes de la primera dosis, mensualmente durante los primeros 3 meses de tratamiento y luego periódicamente durante el mismo, con análisis más frecuentes en los pacientes que presenten elevaciones de las transaminasas.

La administración de VITRAKVI se aplaza o suspende permanentemente en función de la gravedad. Si se aplaza, se debe modificar la dosis de VITRAKVI al reanudarla.

Administración concomitante con inductores de CYP3A4/P-gp

Evitar la administración concomitante con inductores potentes o moderados de CYP3A4/P-gp con VITRAKVI debido al riesgo de exposición disminuida.

Anticoncepción en mujeres y hombres:

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos de alta eficacia mientras estén tomando VITRAKVI y durante al menos un mes después de la suspensión del tratamiento.

Se debe indicar a los hombres en edad reproductiva con pareja no embarazada en edad fértil que usen métodos anticonceptivos de alta eficacia durante el tratamiento con VITRAKVI y hasta al menos un mes después de la última dosis.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otro sitio del documento:

- Neurotoxicidad
- Hepatotoxicidad

Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan bajo una amplia variedad de condiciones, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar de forma directa con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos en la sección de advertencias y precauciones y los que se incluyen a continuación reflejan la exposición a VITRAKVI en 176 pacientes, con inclusión de 70 (40 %) pacientes expuestos durante más de 6 meses y 35 (20 %) pacientes expuestos durante más de 1 año. VITRAKVI se estudió en un ensayo de determinación de la

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dosis para adultos [LOXO-TRK- 14001 (n = 70)], un ensayo de determinación de la dosis pediátrico [SCOUT (n = 43)] y un ensayo de un único grupo [NAVIGATE (n = 63)]. Todos los pacientes presentaban un tumor sólido irresecable o metastásico y no contaban con opciones de tratamiento alternativas que fueran satisfactorias o progresión de la enfermedad después del tratamiento.

Entre estos 176 pacientes, la mediana de la edad fue de 51 años (rango: 28 días a 82 años); el 25 % tenía 18 años o menos; el 52 % eran hombres y el 72 % eran blancos, el 11 % eran hispanos/latinos, el 8 % eran de raza negra y el 3 % asiáticos. Los tumores más frecuentes en orden de frecuencia descendente fueron el sarcoma de tejidos blandos (16 %), de glándulas salivales (11 %), de pulmón (10 %), de tiroides (9 %), de colon (8 %), el fibrosarcoma infantil (8 %), el primario del sistema nervioso central (SNC) (7 %) o el melanoma (5 %). Las fusiones del gen NTRK se observaron en el 60 % de los pacientes tratados con VITRAKVI. La mayoría de los adultos (80 %) recibieron 100 mg de VITRAKVI por vía oral dos veces al día y el 68 % de los pacientes pediátricos (18 años o menos) recibieron 100 mg/m² de VITRAKVI dos veces al día hasta una dosis máxima de 100 mg dos veces al día. La dosis osciló entre 50 mg por día y 200 mg dos veces al día en adultos y 9,6 mg/m² dos veces al día a 120 mg/m² dos veces al día en pacientes pediátricos.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20 %) en orden de frecuencia descendente fueron fatiga, náuseas, mareos, vómitos, anemia, aumento de la AST, tos, aumento de la ALT, estreñimiento y diarrea.

Las reacciones adversas serias más frecuentes (≥ 2 %) fueron fiebre, diarrea, septicemia, dolor abdominal, deshidratación, celulitis y vómitos. Se produjeron reacciones adversas de grado 3 o 4 en el 51 % de los pacientes; se produjeron reacciones adversas que derivaron en la interrupción o reducción de la dosis en el 37 % de los pacientes y el 13 % debió interrumpir de forma definitiva VITRAKVI debido a las reacciones adversas.

Las reacciones adversas más frecuentes (1-2 % cada una) que derivaron en la interrupción de VITRAKVI fueron edema cerebral, perforación intestinal, derrame pericárdico, derrame pleural, obstrucción del intestino delgado, deshidratación, fatiga, aumento de la ALT, aumento de la AST, fístula enterocutánea, aumento de las amilasas, aumento de las lipasas, debilidad muscular, dolor abdominal, astenia, disminución del apetito, disnea, hiponatremia, ictericia, síncope, vómitos, leucemia mieloide aguda y náuseas.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 3 %) que derivaron en la modificación de la dosis (interrupción o reducción) fueron el aumento de la ALT (6 %), el aumento de la AST (6 %) y los mareos (3 %). La mayoría de las reacciones adversas (82 %) que derivaron en la modificación de la dosis se produjeron durante los primeros tres meses de exposición

Las reacciones adversas a VITRAKVI que se produjeron en ≥ 10 % de los pacientes y las anomalías de laboratorio que empeoraron respecto del inicio en ≥ 5 % de los pacientes se resumen en las Tablas 2 y 3, respectivamente.

Tabla 2 Reacciones adversas que ocurren en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con VITRAKVI

Reacción adversa	VITRAKVI N = 176	
	Todos los grados* (%)	Grado 3-4 ** (%)
General		
Fatiga	37	3
Fiebre	18	1
Edema periférico	15	0
Gastrointestinal		
Náuseas	29	1
Vómitos	26	1
Estreñimiento	23	1
Diarrea	22	2
Dolor abdominal	13	2
Sistema Nervioso		
Mareos	28	1
Dolor de cabeza	14	0
Respiratorio, torácico y mediastinal		
Tos	26	0
Disnea	18	2
Congestión nasal	10	0
Exploraciones complementarias		
Aumento de peso	15	4
Musculoesquelético y tejido conectivo		
Artralgia	14	1
Mialgia	14	1
Debilidad muscular	13	0
Dolor de espalda	12	1
Dolor en las extremidades	12	1
Metabolismo y nutrición		
Disminución del apetito	13	2
Vascular		
Hipertensión	11	2
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		
Caida	10	1

* Criterios comunes de terminología del Instituto Nacional del Cáncer para eventos adversos (NCI-CTCAE) v 4.03.

** Una reacción adversa de Grado 4 de fiebre

Tabla 3: Anormalidades de laboratorio que ocurren en $\geq 5\%$ de pacientes tratados con VITRAKVI

Anormalidades de laboratorio	VITRAKVI N = 176	
	Todos los grados* (%)	Grado 3-4 ** (%)
Química		
ALT aumentado	45	3
AST aumentado	45	3
Hipoalbuminemia	35	2
Aumento de la fosfatasa alcalina	30	3
Análisis hematológicos		
Anemia	42	10
Neutropenia	23	7

* El denominador para cada parámetro de laboratorio se basa en el número de pacientes con un laboratorio de referencia y post-tratamiento valor disponible que varió de 170 a 174 pacientes.

** NCI-CTCAE v 4.03.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones neurológicas

En la base de datos de seguridad general (N=176), la reacción neurológica observada de grado máximo fue de grado 3 que se observó en seis (3%) pacientes e incluyó

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mareos, trastornos de la marcha y parestesia (1% cada uno). Las reacciones de grado 2 aparecieron en menos de 5% de los pacientes y los eventos de grado 1 representaron la mayoría de los eventos reportados. No se reportaron eventos de grado 4. Las reacciones neurológicas que conllevaron a la modificación de la dosis incluyeron mareos (5 pacientes) y trastornos de la marcha (1 paciente). Ninguna de estas reacciones adversas llevó a la suspensión del tratamiento. En todos los casos, los pacientes con evidencia de actividad antitumoral que requirieron una reducción de la dosis pudieron continuar la dosificación a una dosis y/o horario reducidos

Elevaciones de transaminasas

En la base de datos de seguridad general (N=176), la elevación de transaminasas observada de grado máximo fue el aumento de ALT de grado 4 en 1 paciente (1%) y los aumentos de ALT y AST de grado 3 en 5 (3%) pacientes para cada uno. La mayoría de las elevaciones de grado 3 fueron transitorias, apareciendo en los ciclos 1-2 de los tratamientos y resolviéndose a grado 1 en los ciclos 3-4. Se observaron aumentos de ALT y AST de grado 2 en 7 (4%) y 8 (5%) pacientes, respectivamente, y aumentos de ALT y AST de grado 1 en 32 (18%) pacientes para cada uno. La mayoría de los aumentos de transaminasas de grado 1 y 2 no empeoraron con dosis continuas no modificadas.

Los aumentos de ALT y AST que llevaron a modificaciones de dosis ocurrieron en 9 (5%) pacientes y 8 (5%) pacientes, respectivamente.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros agentes sobre larotrectinib

Larotrectinib es un sustrato del citocromo P450 (CYP) 3A, glucoproteína P (P-gp) y proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP). La administración conjunta de Vitakvi con fuertes inhibidores de CYP3A e inhibidores de P-gp y BCRP aumenta las concentraciones plasmáticas de larotrectinib. Tener cuidado con el tratamiento concomitante de fuertes inhibidores de CYP3A, P-gp y BCRP (por ejemplo: atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina o voriconazol) y monitorear a los pacientes para detectar reacciones adversas. Evitar consumir toronja o jugo de toronja, ya que también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de larotrectinib.

La administración conjunta de Vitakvi con fuertes inductores de CYP3A y P-gp disminuye las concentraciones plasmáticas de larotrectinib. Evitar el uso concomitante de fuertes inductores de CYP3A y P-gp (por ejemplo: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampina o hierba de San Juan).

Efecto de inhibidores de CYP3A, P-gp y BCRP sobre larotrectinib

Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de una dosis única de 100 mg de Vitakvi con 200 mg de itraconazol (un fuerte inhibidor de CYP3A e inhibidor de P-gp y BCRP) una vez al día durante 7 días aumentó la $C_{máx}$. y el ABC de larotrectinib en 2.8 veces y 4.3 veces, respectivamente.

Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de una dosis única de 100 mg de Vitakvi con una dosis única de 600 mg de rifampina (un inhibidor de P-gp y BCRP) aumentó la $C_{máx}$. y el ABC de larotrectinib en 1.8 y 1.7 veces, respectivamente.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efecto de inductores de CYP3A y P-gp sobre larotrectinib

Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de una dosis única de 100 mg de Vitrakvi con 600 mg de rifampina (un fuerte inductor de CYP3A y P-gp) dos veces al día durante 11 días redujo la $C_{máx}$. y el ABC de larotrectinib en 81% y 71%, respectivamente.

Efectos de larotrectinib sobre otros agentes

Efecto de larotrectinib sobre sustratos de CYP3A

Larotrectinib inhibe levemente CYP3A tanto *in vitro* como *in vivo*. Tener cuidado con el uso concomitante de sustratos de CYP3A con un intervalo terapéutico estrecho (por ejemplo: alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimús o tacrolimús) en pacientes que toman Vitrakvi. Si se requiere el uso concomitante de estos sustratos de CYP3A con un intervalo terapéutico estrecho en pacientes que toman Vitrakvi, puede ser necesario modificar la dosis de los sustratos de CYP3A debido a reacciones adversas.

Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de Vitrakvi (100 mg dos veces al día durante 10 días) aumentó la $C_{máx}$. y el ABC de midazolam oral 1.7 veces en comparación con midazolam solo, lo que sugiere que larotrectinib es un leve inhibidor de CYP3A.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración:

Confirmar la presencia de una fusión del gen NTRK en una muestra del tumor antes de iniciar el tratamiento con Vitrakvi

Forma de administración: Para uso oral

Vitrakvi está disponible en forma de cápsula o solución oral con una biodisponibilidad oral equivalente, y puede utilizarse indistintamente.

Cápsula

Se debe aconsejar al paciente que trague la cápsula entera con una gran cantidad de agua. La cápsula no debe abrirse, masticarse ni triturarse.

Solución oral

Administrar la solución oral por vía oral o enteral mediante sonda nasogástrica o gástrica con una jeringa dosificadora.

Esquema de dosificación

Adultos

La dosis recomendada de Vitrakvi en adultos es de 100 mg por vía oral, dos veces al día hasta que el paciente ya no se beneficie clínicamente del tratamiento o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Pediátrico

La dosis en pacientes pediátricos se basa en la superficie corporal (BSA). La dosis recomendada de Vitrakvi en pacientes pediátricos (de 1 mes a 18 años de edad) es de 100 mg/m² por vía oral, dos veces al día con un máximo de 100 mg por dosis hasta



que el paciente ya no se beneficie clínicamente del tratamiento o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Administrar Vitrakvi con o sin alimentos.

Si el paciente vomita después de tomar una dosis, no debe tomar una dosis adicional para compensar por los vómitos. Si se omite una dosis, el paciente no debe tomar dos dosis al mismo tiempo para compensar la dosis omitida. Los pacientes deben tomar la siguiente dosis a la próxima hora programada.

Modificación de dosis

Para pacientes que han experimentado efectos adversos:

En todas las reacciones adversas de grado 2, puede ser adecuada una dosificación continuada, aunque se recomienda una estrecha monitorización para garantizar que no se produce un empeoramiento de la toxicidad. Se debe seguir a los pacientes con aumento de la ALT y/o de la AST de grado 2 mediante la realización de análisis sucesivos cada una o dos semanas tras la observación de la toxicidad de grado 2, hasta que esta se resuelva, para determinar si es necesario interrumpir o reducir la dosis.

En caso de reacciones adversas de grado 3 o 4:

- Se debe aplazar la administración de VITRAKVI hasta que la reacción adversa se resuelva o mejore a la situación basal o a grado 1. Reanudar en la siguiente modificación de la dosis si la resolución se produce en un plazo de 4 semanas.
- Se debe suspender permanentemente la administración de VITRAKVI si la reacción adversa no se resuelve en un plazo de 4 semanas.

En la Tabla 1 se facilitan las modificaciones de las dosis recomendadas para VITRAKVI en caso de reacciones adversas.

Tabla 1: Modificación de dosis recomendadas para VITRAKVI por reacciones adversas

Modificación de la dosis	Pacientes adultos y pediátricos con área de superficie corporal de al menos 1,0 m ²	Pacientes pediátricos con área de superficie corporal inferior a 1,0 m ²
Primera	75 mg dos veces al día	75 mg/m ² dos veces al día
Segunda	50 mg dos veces al día	50 mg/m ² dos veces al día
Tercera	100 mg una vez al día	25 mg/m ² dos veces al día

Se debe suspender permanentemente la administración de VITRAKVI en los pacientes incapaces de tolerar VITRAKVI tras tres modificaciones de la dosis.

Información adicional sobre poblaciones especiales:

Pacientes con insuficiencia hepática

Se debe reducir la dosis inicial de VITRAKVI en un 50% en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) a grave (Child-Pugh C). No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A).

Pacientes con insuficiencia renal

Los datos clínicos de un estudio farmacocinético indican que la exposición al larotrectinib aumentó 1.46 veces en pacientes con nefropatía terminal. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.



Condición de venta:
Venta con fórmula médica
Uso Institucional

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 2.0 del PGR, la Sala considera que los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por la Sala.

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 Larotrectinib 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.

Respecto al inserto e información para prescribir allegados mediante radicado No. 20201102879, la Sala considera que el interesado debe ajustarlos en cuanto a las indicación y contraindicaciones y presentarlos en la solicitud del registro sanitario.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

De conformidad con lo establecido en el Código Disciplinario Único (artículo 40, Ley 734 de 2002) y el Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo (artículo 11, Ley 1437 de 2011), el comisionado integrante de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez, se declara impedido para conceptuar en el presente trámite, por cuanto se encuentra prestando asesoría para la detección de las proteínas diagnósticas de la enfermedad para la cual se encuentra indicado este producto.

3.1.2 Medicamentos biológicos

3.1.2.1 VSIQQ® SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20165412
Radicado : 20191120923 / 20201038164 / 20201078037 / 20201093173
Fecha : 27/05/2020
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:
Cada mL contiene 120mg de Brolucizumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:
Vsiqq está indicado para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular (exudativa).

Contraindicaciones:
• Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Infección ocular o periocular activa o presunta.
- Inflamación intraocular activa.

Precauciones y advertencias:

Reacciones asociadas con la inyección intravítrea

Las inyecciones intravítreas, incluidas las de Vsiqq se han asociado con endoftalmitis y desprendimiento de retina. Siempre deben utilizarse técnicas de inyección asépticas correctas cuando se administre Vsiqq. Se indicará a los pacientes que han de notificar enseguida todo síntoma que haga sospechar cualquiera de los eventos mencionados anteriormente.

Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular en los 30 minutos posteriores a la inyección, semejantes a los observados con la administración intravítrea de otros inhibidores del VEGF. También se han notificado aumentos mantenidos de la presión intraocular con la administración de Vsiqq. Deben vigilarse tanto la presión intraocular como el riego sanguíneo de la papila óptica y tomar las medidas que correspondan.

Conducción y uso de máquinas

Los pacientes pueden presentar alteraciones visuales transitorias después de la inyección intravítrea de Vsiqq y de la exploración oftalmológica asociada, por lo que debe recomendarse al paciente que no conduzca vehículos ni use máquinas hasta que haya recuperado suficientemente la función visual.

Reacciones adversas:

Considerando los dos estudios de fase III HAWK y HARRIER, la población de análisis de la seguridad comprendió 1088 pacientes en total tratados con Vsiqq; la exposición acumulada a Vsiqq fue de 96 semanas, y 730 pacientes recibieron tratamiento con la dosis recomendada de 6 mg.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, en >5% de los pacientes tratados con la dosis de 6 mg de Vsiqq, fueron agudeza visual disminuida (7,3%), catarata (7,0%), hemorragia conjuntival (6,3%) y cuerpos flotantes en el vítreo (5,1%).

Las reacciones adversas graves, notificadas con menor frecuencia, en <1% de los pacientes tratados con la dosis de 6 mg de Vsiqq fueron endoftalmitis, ceguera, oclusión arterial retiniana y desprendimiento de retina.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se presentan según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, dichas reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia, y dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, se indica la categoría de frecuencia correspondiente de cada reacción adversa según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

**Tabla 1** Porcentaje de pacientes que presentaron reacciones adversas en los ensayos clínicos

Reacciones adversas	Vsiqq (N = 730)	Aflibercept (N = 729)	Categoría de frecuencia
Trastornos oculares			
Agudeza visual disminuida	7,3	7,5	Frecuente
Hemorragia retiniana	4,1	3,2	Frecuente
Uveítis ^{a)}	1,6	0,1	Frecuente
Iritis ^{b)}	1,2	0,3	Frecuente
Desprendimiento del vítreo	4,0	3,3	Frecuente
Desgarro retiniano	1,2	0,7	Frecuente
Catarata	7,0	11,1	Frecuente
Hemorragia conjuntival	6,3	7,0	Frecuente
Cuerpos flotantes en el vítreo	5,1	2,9	Frecuente
Dolor ocular	4,9	6,2	Frecuente
Presión intraocular elevada	3,8	4,5	Frecuente
Conjuntivitis	3,3	1,6	Frecuente
Desgarro del epitelio pigmentario de la retina	2,7	1,1	Frecuente
Visión borrosa	1,9	1,6	Frecuente
Abrasión corneal	1,5	2,2	Frecuente
Queratitis puntiforme	1,4	2,3	Frecuente
Endoftalmitis	0,7	0,1	Infrecuente
Ceguera	0,8	0,3	Infrecuente
Oclusión arterial retiniana	0,8	0,1	Infrecuente
Desprendimiento de retina	0,7	0,4	Infrecuente
Hiperemia conjuntival	1,0	1,1	Infrecuente
Lagrimo aumentado	1,0	1,1	Infrecuente
Sensación anormal en el ojo	0,8	1,8	Infrecuente
Desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina	0,5	0,4	Infrecuente
Vitritis	0,4	0,4	Infrecuente

Reacciones adversas	Vsiqq (N = 730)	Aflibercept (N = 729)	Categoría de frecuencia
Inflamación de cámara anterior	0,4	0	Infrecuente
Iridociclitis	0,4	0,1	Infrecuente
Exudado proteínico (<i>flare</i>) en la cámara anterior	0,3	0	Infrecuente
Edema corneal	0,3	0	Infrecuente
Hemorragia vítrea	0,1	0,4	Infrecuente
Trastornos del sistema inmunitario			
Hipersensibilidad ^{c)}	1,8	1,4	Frecuente

^{a)} En un estudio clínico (HAWK), la incidencia fue de 2/60 (3,3%) en los pacientes japoneses que recibieron brotacizumab y de 6/300 (2,0%) en el resto de los pacientes.

^{b)} En un estudio clínico (HAWK), la incidencia fue de 4/60 (6,7%) en los pacientes japoneses que recibieron brotacizumab y de 5/300 (1,7%) en el resto de los pacientes.

^{c)} Incluye urticaria, erupción, prurito, entema.

Interacciones: No se han realizado estudios formales sobre interacciones.

Vía de administración: Intravítreo

Dosificación y Grupo etario:
Posología

Acta No. 15 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vial de un solo uso para administración intravítrea exclusivamente. Cada vial debe utilizarse únicamente para el tratamiento de un solo ojo.

Vsiqq debe ser administrado por un médico cualificado.

Población destinataria general

La dosis recomendada de Vsiqq es de 6 mg (0,05 ml), administrados por inyección intravítrea cada 4 semanas (periodicidad mensual) en el caso de las tres primeras dosis. Posteriormente, Vsiqq se administra cada 12 semanas (periodicidad trimestral). El médico puede ajustar los intervalos de administración del tratamiento para adaptarlos a cada caso según la actividad de la enfermedad, que se evaluará mediante la agudeza visual y/o parámetros anatómicos. El intervalo de administración del tratamiento podría reducirse a cada 8 semanas (periodicidad bimestral).

Poblaciones especiales

Disfunción renal

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

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la pauta posológica en los pacientes con disfunción hepática.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Vsiqq en los pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la pauta posológica en los pacientes mayores de 65 años.

Modo de administración

Como ocurre con todos los medicamentos para uso intravítreo, es preciso inspeccionar visualmente Vsiqq antes de administrarlo (véanse las Instrucciones de uso).

La inyección deberá administrarse en condiciones asépticas, que incluirán la desinfección quirúrgica de las manos y el uso de guantes estériles, un paño quirúrgico estéril y un separador palpebral estéril (o equivalente). Como medida de precaución, debe tenerse a mano un equipo estéril de paracentesis ocular. Antes de proceder a la inyección intravítrea han de evaluarse cuidadosamente los antecedentes médicos de reacciones de hipersensibilidad del paciente. La inyección irá precedida de la administración de una anestesia adecuada y de un microbicida tópico de amplio espectro para desinfectar la piel de la región periocular, el párpado y la superficie ocular.

La información sobre la preparación de Vsiqq figura en las Instrucciones de uso.

La aguja hipodérmica debe introducirse en la cavidad vítrea por un punto situado entre 3,5 y 4,0 mm por detrás del limbo esclerocorneal, evitando el meridiano horizontal y dirigiéndola hacia el centro del globo ocular. A continuación, se inyecta lentamente un volumen de 0,05 ml. Cada vez que se aplique una nueva inyección, se deberá elegir un lugar diferente de la esclera para introducir la aguja.

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Vsiqq cuando se administra de forma concurrente en ambos ojos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2020002856 emitido mediante Acta No. 14 de 2019 numeral 3.1.2.3, con el fin de continuar con 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 versión 1.0 - Ene-2019 allegado mediante radicado No. 20191120923
- Información para prescribir versión 1.0 - Ene-2019 allegado mediante radicado No. 20191120923
- Declaración Sucinta – Versión 1.0 - Ene-2019 allegado mediante radicado No. 20191120923

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB numeral 3.1.2.3, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada mL contiene 120mg de Brolucizumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Brolucizumab está indicado para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular (exudativa).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.
- Infección ocular o periocular activa o presunta.
- Inflamación intraocular activa.

Precauciones y advertencias:

Reacciones asociadas con la inyección intravítrea

Las inyecciones intravítreas, incluidas las de Vsiqq se han asociado con endoftalmitis y desprendimiento de retina. Siempre deben utilizarse técnicas de inyección asépticas correctas cuando se administre Vsiqq. Se indicará a los pacientes que han de notificar enseguida todo síntoma que haga sospechar cualquiera de los eventos mencionados anteriormente.

Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular en los 30 minutos posteriores a la inyección, semejantes a los observados con la administración intravítrea de otros inhibidores del VEGF. También se han notificado aumentos mantenidos de la presión intraocular con la administración de Vsiqq. Deben vigilarse tanto la presión intraocular como el riego sanguíneo de la papila óptica y tomar las medidas que correspondan.

Conducción y uso de máquinas

Los pacientes pueden presentar alteraciones visuales transitorias después de la inyección intravítrea de Vsiqq y de la exploración oftalmológica asociada, por lo que debe recomendarse al paciente que no conduzca vehículos ni use máquinas hasta que haya recuperado suficientemente la función visual.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

**Reacciones adversas:**

Considerando los dos estudios de fase III HAWK y HARRIER, la población de análisis de la seguridad comprendió 1088 pacientes en total tratados con Vsiqq; la exposición acumulada a Vsiqq fue de 96 semanas, y 730 pacientes recibieron tratamiento con la dosis recomendada de 6 mg.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, en >5% de los pacientes tratados con la dosis de 6 mg de Vsiqq, fueron agudeza visual disminuida (7,3%), catarata (7,0%), hemorragia conjuntival (6,3%) y cuerpos flotantes en el vítreo (5,1%).

Las reacciones adversas graves, notificadas con menor frecuencia, en <1% de los pacientes tratados con la dosis de 6 mg de Vsiqq fueron endoftalmitis, ceguera, oclusión arterial retiniana y desprendimiento de retina.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos:

Las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se presentan según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, dichas reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia, y dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, se indica la categoría de frecuencia correspondiente de cada reacción adversa según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Reacciones adversas	Vsiqq (N = 730)	Aflibercept (N = 729)	Categoría de frecuencia
Trastornos oculares			
Agudeza visual disminuida	7.3	7.5	Frecuente
Hemorragia retiniana	4.1	3.2	Frecuente
Uveítis ^{a)}	1.6	0.1	Frecuente
Iritis ^{b)}	1.2	0.3	Frecuente
Desprendimiento del vítreo	4.0	3.3	Frecuente
Desgarro retiniano	1.2	0.7	Frecuente
Catarata	7.0	11.1	Frecuente
Hemorragia conjuntival	6.3	7.0	Frecuente
Cuerpos flotantes en el vítreo	5.1	2.9	Frecuente
Dolor ocular	4.9	6.2	Frecuente
Presión intraocular elevada	3.8	4.5	Frecuente
Conjuntivitis	3.3	1.6	Frecuente
Desgarro del epitelio pigmentario de la retina	2.7	1.1	Frecuente
Visión borrosa	1.9	1.6	Frecuente
Abrasión corneal	1.5	2.2	Frecuente
Queratitis puntiforme	1.4	2.3	Frecuente
Endoftalmitis	0.7	0.1	Infrecuente
Ceguera	0.8	0.3	Infrecuente
Oclusión arterial retiniana	0.8	0.1	Infrecuente
Desprendimiento de retina	0.7	0.4	Infrecuente
Hiperemia conjuntival	1.0	1.1	Infrecuente
Lagrimo aumentado	1.0	1.1	Infrecuente
Sensación anormal en el ojo	0.8	1.8	Infrecuente
Desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina	0.5	0.4	Infrecuente
Vitritis	0.4	0.4	Infrecuente

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Vsiqq (N = 730)	Aflibercept (N = 729)	Categoría de frecuencia
Inflamación de cámara anterior	0,4	0	Infrecuente
Iridociclitis	0,4	0,1	Infrecuente
Exudado proteinico (flare) en la cámara anterior	0,3	0	Infrecuente
Edema corneal	0,3	0	Infrecuente
Hemorragia vítrea	0,1	0,4	Infrecuente
Trastornos del sistema inmunitario			
Hipersensibilidad ⁽¹⁾	1,8	1,4	Frecuente

⁽¹⁾ En un estudio clínico (HAWK), la incidencia fue de 2/60 (3,3%) en los pacientes japoneses que recibieron brodalumab y de 6/300 (2,0%) en el resto de los pacientes.
⁽²⁾ En un estudio clínico (HAWK), la incidencia fue de 4/60 (6,7%) en los pacientes japoneses que recibieron brodalumab y de 5/300 (1,7%) en el resto de los pacientes.
⁽³⁾ Incluye urticaria, erupción, prurito, eritema.

Interacciones: No se han realizado estudios formales sobre interacciones.

Vía de administración: Intravítreo

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Vial de un solo uso para administración intravítrea exclusivamente. Cada vial debe utilizarse únicamente para el tratamiento de un solo ojo.

Vsiqq debe ser administrado por un médico cualificado.

Población destinataria general

La dosis recomendada de Vsiqq es de 6 mg (0,05 ml), administrados por inyección intravítrea cada 4 semanas (periodicidad mensual) en el caso de las tres primeras dosis. Posteriormente, Vsiqq se administra cada 12 semanas (periodicidad trimestral). El médico puede ajustar los intervalos de administración del tratamiento para adaptarlos a cada caso según la actividad de la enfermedad, que se evaluará mediante la agudeza visual y/o parámetros anatómicos. El intervalo de administración del tratamiento podría reducirse a cada 8 semanas (periodicidad bimestral).

Poblaciones especiales:

Disfunción renal

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

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la pauta posológica en los pacientes con disfunción hepática.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Vsiqq en los pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la pauta posológica en los pacientes mayores de 65 años.

Modo de administración:

Como ocurre con todos los medicamentos para uso intravítreo, es preciso inspeccionar visualmente Vsiqq antes de administrarlo (véanse las Instrucciones de uso).

La inyección deberá administrarse en condiciones asépticas, que incluirán la desinfección quirúrgica de las manos y el uso de guantes estériles, un paño quirúrgico estéril y un separador palpebral estéril (o equivalente). Como medida de precaución, debe tenerse a mano un equipo estéril de paracentesis ocular. Antes de proceder a la inyección intravítrea han de evaluarse cuidadosamente los antecedentes médicos de

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reacciones de hipersensibilidad del paciente. La inyección irá precedida de la administración de una anestesia adecuada y de un microbicida tópico de amplio espectro para desinfectar la piel de la región periocular, el párpado y la superficie ocular.

La información sobre la preparación de Vsiqq figura en las Instrucciones de uso.

La aguja hipodérmica debe introducirse en la cavidad vítrea por un punto situado entre 3,5 y 4,0 mm por detrás del limbo esclerocorneal, evitando el meridiano horizontal y dirigiéndola hacia el centro del globo ocular. A continuación, se inyecta lentamente un volumen de 0,05 ml. Cada vez que se aplique una nueva inyección, se deberá elegir un lugar diferente de la esclera para introducir la aguja.

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Vsiqq cuando se administra de forma concurrente en ambos ojos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 11.3.14.0.N10

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 1.0 - Ene-2019, información para prescribir versión 1.0 - Ene-2019 y declaración Sucinta – Versión 1.0 - Ene-2019 allegados mediante radicado No. 20191120923.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 1.0 del producto VSIQQ.

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 Brolocizumab es una nueva entidad química y el interesado demostró ante la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos haber incurrido en un esfuerzo considerable en el desarrollo del producto.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.1.2.2. VSIQQ SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20176806
Radicado : 20201026955 / 20201038169 / 20201078041 / 20201095136
Fecha : 29/05/2020
Interesado : Novartis De Colombia S.A

Composición: Cada mL contiene 120mg de Brolocizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Vsiqq está indicado para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular (exudativa).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.
- Infección ocular o periocular activa o presunta.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inflamación intraocular activa.

Precauciones y advertencias:

Reacciones asociadas con la inyección intravítrea

Las inyecciones intravítreas, incluidas las de Vsiqq se han asociado con endoftalmitis y desprendimiento de retina. Siempre deben utilizarse técnicas de inyección asépticas correctas cuando se administre Vsiqq. Se indicará a los pacientes que han de notificar enseguida todo síntoma que haga sospechar cualquiera de los eventos mencionados anteriormente.

Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular en los 30 minutos posteriores a la inyección, semejantes a los observados con la administración intravítrea de otros inhibidores del VEGF. También se han notificado aumentos mantenidos de la presión intraocular con la administración de Vsiqq. Deben vigilarse tanto la presión intraocular como el riego sanguíneo de la papila óptica y tomar las medidas que correspondan.

Conducción y uso de máquinas

Los pacientes pueden presentar alteraciones visuales transitorias después de la inyección intravítrea de Vsiqq y de la exploración oftalmológica asociada, por lo que debe recomendarse al paciente que no conduzca vehículos ni use máquinas hasta que haya recuperado suficientemente la función visual.

Reacciones adversas:

Considerando los dos estudios de fase III HAWK y HARRIER, la población de análisis de la seguridad comprendió 1088 pacientes en total tratados con Vsiqq; la exposición acumulada a Vsiqq fue de 96 semanas, y 730 pacientes recibieron tratamiento con la dosis recomendada de 6 mg.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, en >5% de los pacientes tratados con la dosis de 6 mg de Vsiqq, fueron agudeza visual disminuida (7,3%), catarata (7,0%), hemorragia conjuntival (6,3%) y cuerpos flotantes en el vítreo (5,1%).

Las reacciones adversas graves, notificadas con menor frecuencia, en <1% de los pacientes tratados con la dosis de 6 mg de Vsiqq fueron endoftalmitis, ceguera, oclusión arterial retiniana y desprendimiento de retina.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se presentan según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, dichas reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia, y dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, se indica la categoría de frecuencia correspondiente de cada reacción adversa según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).



Tabla 1 Porcentaje de pacientes que presentaron reacciones adversas en los ensayos clínicos

Reacciones adversas	Vsiqq (N = 730)	Aflibercept (N = 729)	Categoría de frecuencia
Trastornos oculares			
Agudeza visual disminuida	7,3	7,5	Frecuente
Hemorragia retiniana	4,1	3,2	Frecuente
Uveítis ^{a)}	1,6	0,1	Frecuente
Iritis ^{b)}	1,2	0,3	Frecuente
Desprendimiento del vítreo	4,0	3,3	Frecuente
Desgarro retiniano	1,2	0,7	Frecuente
Catarata	7,0	11,1	Frecuente
Hemorragia conjuntival	6,3	7,0	Frecuente
Cuerpos flotantes en el vítreo	5,1	2,9	Frecuente
Dolor ocular	4,9	6,2	Frecuente
Presión intraocular elevada	3,8	4,5	Frecuente
Conjuntivitis	3,3	1,6	Frecuente
Desgarro del epitelio pigmentario de la retina	2,7	1,1	Frecuente
Visión borrosa	1,9	1,6	Frecuente
Abrasión corneal	1,5	2,2	Frecuente
Queratitis puntiforme	1,4	2,3	Frecuente
Endoftalmítis	0,7	0,1	Infrecuente
Ceguera	0,8	0,3	Infrecuente
Oclusión arterial retiniana	0,8	0,1	Infrecuente
Desprendimiento de retina	0,7	0,4	Infrecuente
Hiperemia conjuntival	1,0	1,1	Infrecuente
Lagrimeo aumentado	1,0	1,1	Infrecuente
Sensación anormal en el ojo	0,8	1,8	Infrecuente
Desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina	0,5	0,4	Infrecuente
Vitritis	0,4	0,4	Infrecuente

Reacciones adversas	Vsiqq (N = 730)	Aflibercept (N = 729)	Categoría de frecuencia
Inflamación de cámara anterior	0,4	0	Infrecuente
Iridociclitis	0,4	0,1	Infrecuente
Exudado proteinico (flare) en la cámara anterior	0,3	0	Infrecuente
Edema corneal	0,3	0	Infrecuente
Hemorragia vítrea	0,1	0,4	Infrecuente
Trastornos del sistema inmunitario			
Hipersensibilidad ^{c)}	1,8	1,4	Frecuente

^{a)} En un estudio clínico (HAWK), la incidencia fue de 2/60 (3,3%) en los pacientes japoneses que recibieron brolicizumab y de 6/300 (2,0%) en el resto de los pacientes.

^{b)} En un estudio clínico (HAWK), la incidencia fue de 4/60 (6,7%) en los pacientes japoneses que recibieron brolicizumab y de 5/300 (1,7%) en el resto de los pacientes.

^{c)} Incluye urticaria, erupción, prurito, eritema.

Interacciones:

No se han realizado estudios formales sobre interacciones.

Vía de administración: Intravítreo

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Vial de un solo uso para administración intravítrea exclusivamente. Cada vial debe utilizarse únicamente para el tratamiento de un solo ojo.

Vsiqq debe ser administrado por un médico cualificado.

Población destinataria general

La dosis recomendada de Vsiqq es de 6 mg (0,05 ml), administrados por inyección intravítrea cada 4 semanas (periodicidad mensual) en el caso de las tres primeras dosis. Posteriormente, Vsiqq se administra cada 12 semanas (periodicidad trimestral). El médico puede ajustar los intervalos de administración del tratamiento para adaptarlos a cada caso según la actividad de la enfermedad, que se evaluará mediante la agudeza visual y/o



parámetros anatómicos. El intervalo de administración del tratamiento podría reducirse a cada 8 semanas (periodicidad bimestral).

Poblaciones especiales

Disfunción renal

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

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la pauta posológica en los pacientes con disfunción hepática.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Vsiqq en los pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos

(mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la pauta posológica en los pacientes mayores de 65 años.

Modo de administración

Como ocurre con todos los medicamentos para uso intravítreo, es preciso inspeccionar visualmente Vsiqq antes de administrarlo (véanse las Instrucciones de uso).

La inyección deberá administrarse en condiciones asépticas, que incluirán la desinfección quirúrgica de las manos y el uso de guantes estériles, un paño quirúrgico estéril y un separador palpebral estéril (o equivalente). Como medida de precaución, debe tenerse a mano un equipo estéril de paracentesis ocular. Antes de proceder a la inyección intravítrea han de evaluarse cuidadosamente los antecedentes médicos de reacciones de hipersensibilidad del paciente. La inyección irá precedida de la administración de una anestesia adecuada y de un microbicida tópico de amplio espectro para desinfectar la piel de la región periocular, el párpado y la superficie ocular.

La información sobre la preparación de Vsiqq figura en las Instrucciones de uso.

La aguja hipodérmica debe introducirse en la cavidad vítrea por un punto situado entre 3,5 y 4,0 mm por detrás del limbo esclerocorneal, evitando el meridiano horizontal y dirigiéndola hacia el centro del globo ocular. A continuación, se inyecta lentamente un volumen de 0,05 ml. Cada vez que se aplique una nueva inyección, se deberá elegir un lugar diferente de la esclera para introducir la aguja.

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Vsiqq cuando se administra de forma concurrente en ambos ojos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 1.0 - Ene-2019 allegado mediante radicado No. 20201026955
- Información para prescribir versión 1.0 - Ene-2019 allegado mediante radicado No. 20201026955
- Declaración sucinta versión 1.0 - Ene-2019 allegado mediante radicado No. 20201026955

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Instructivo de uso versión 1.0 - Ene-2019 allegado mediante radicado No. 20201026955

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

Composición: Cada mL contiene 120mg de Brolocizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Brolocizumab está indicado para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular (exudativa).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.
- Infección ocular o periocular activa o presunta.
- Inflamación intraocular activa.

Precauciones y advertencias:

Reacciones asociadas con la inyección intravítrea

Las inyecciones intravítreas, incluidas las de Vsiqq se han asociado con endoftalmitis y desprendimiento de retina. Siempre deben utilizarse técnicas de inyección asépticas correctas cuando se administre Vsiqq. Se indicará a los pacientes que han de notificar enseguida todo síntoma que haga sospechar cualquiera de los eventos mencionados anteriormente.

Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular en los 30 minutos posteriores a la inyección, semejantes a los observados con la administración intravítrea de otros inhibidores del VEGF. También se han notificado aumentos mantenidos de la presión intraocular con la administración de Vsiqq. Deben vigilarse tanto la presión intraocular como el riego sanguíneo de la papila óptica y tomar las medidas que correspondan.

Conducción y uso de máquinas

Los pacientes pueden presentar alteraciones visuales transitorias después de la inyección intravítrea de Vsiqq y de la exploración oftalmológica asociada, por lo que debe recomendarse al paciente que no conduzca vehículos ni use máquinas hasta que haya recuperado suficientemente la función visual.

Reacciones adversas:

Considerando los dos estudios de fase III HAWK y HARRIER, la población de análisis de la seguridad comprendió 1088 pacientes en total tratados con Vsiqq; la exposición acumulada a Vsiqq fue de 96 semanas, y 730 pacientes recibieron tratamiento con la dosis recomendada de 6 mg.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, en >5% de los pacientes tratados con la dosis de 6 mg de Vsiqq, fueron agudeza visual disminuida (7,3%), catarata (7,0%), hemorragia conjuntival (6,3%) y cuerpos flotantes en el vítreo (5,1%).

Las reacciones adversas graves, notificadas con menor frecuencia, en <1% de los pacientes tratados con la dosis de 6 mg de Vsiqq fueron endoftalmitis, ceguera, oclusión arterial retiniana y desprendimiento de retina.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se presentan según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, dichas reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia, y dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, se indica la categoría de frecuencia correspondiente de cada reacción adversa según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1 Porcentaje de pacientes que presentaron reacciones adversas en los ensayos clínicos

Reacciones adversas	Vsiqq (N = 730)	Aflibercept (N = 729)	Categoría de frecuencia
Trastornos oculares			
Agudeza visual disminuida	7,3	7,5	Frecuente
Hemorragia retiniana	4,1	3,2	Frecuente
Uveítis ^{a)}	1,6	0,1	Frecuente
Iritis ^{b)}	1,2	0,3	Frecuente
Desprendimiento del vitreo	4,0	3,3	Frecuente
Desgarro retiniano	1,2	0,7	Frecuente
Catarata	7,0	11,1	Frecuente
Hemorragia conjuntival	6,3	7,0	Frecuente
Cuerpos flotantes en el vitreo	5,1	2,9	Frecuente
Dolor ocular	4,9	6,2	Frecuente
Presión intraocular elevada	3,8	4,5	Frecuente
Conjuntivitis	3,3	1,6	Frecuente
Desgarro del epitelio pigmentario de la retina	2,7	1,1	Frecuente
Visión borrosa	1,9	1,6	Frecuente
Abrasión corneal	1,5	2,2	Frecuente
Queratitis puntiforme	1,4	2,3	Frecuente
Endoftalmítis	0,7	0,1	Infrecuente
Ceguera	0,8	0,3	Infrecuente
Oclusión arterial retiniana	0,8	0,1	Infrecuente
Desprendimiento de retina	0,7	0,4	Infrecuente
Hiperemia conjuntival	1,0	1,1	Infrecuente
Lagrimeo aumentado	1,0	1,1	Infrecuente
Sensación anormal en el ojo	0,8	1,8	Infrecuente
Desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina	0,5	0,4	Infrecuente
Vitritis	0,4	0,4	Infrecuente
Reacciones adversas			
Inflamación de cámara anterior	0,4	0	Infrecuente
Iridociclítis	0,4	0,1	Infrecuente
Exudado proteinico (flare) en la cámara anterior	0,3	0	Infrecuente
Edema corneal	0,3	0	Infrecuente
Hemorragia vítrea	0,1	0,4	Infrecuente
Trastornos del sistema inmunitario			
Hipersensibilidad ^{c)}	1,8	1,4	Frecuente

^{a)} En un estudio clínico (HAWK), la incidencia fue de 2/60 (3,3%) en los pacientes japoneses que recibieron brolacizumab y de 6/300 (2,0%) en el resto de los pacientes.

^{b)} En un estudio clínico (HAWK), la incidencia fue de 4/60 (6,7%) en los pacientes japoneses que recibieron brolacizumab y de 5/300 (1,7%) en el resto de los pacientes.

^{c)} Incluye urticaria, erupción, prurito, eritema.

Interacciones:

No se han realizado estudios formales sobre interacciones.

Vía de administración: Intravítreo

Dosificación y Grupo etario:
Posología

Acta No. 15 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vial de un solo uso para administración intravítrea exclusivamente. Cada vial debe utilizarse únicamente para el tratamiento de un solo ojo.
Vsiqq debe ser administrado por un médico cualificado.

Población destinataria general

La dosis recomendada de Vsiqq es de 6 mg (0,05 ml), administrados por inyección intravítrea cada 4 semanas (periodicidad mensual) en el caso de las tres primeras dosis. Posteriormente, Vsiqq se administra cada 12 semanas (periodicidad trimestral). El médico puede ajustar los intervalos de administración del tratamiento para adaptarlos a cada caso según la actividad de la enfermedad, que se evaluará mediante la agudeza visual y/o parámetros anatómicos. El intervalo de administración del tratamiento podría reducirse a cada 8 semanas (periodicidad bimestral).

Poblaciones especiales

Disfunción renal

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

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la pauta posológica en los pacientes con disfunción hepática.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Vsiqq en los pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos

(mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la pauta posológica en los pacientes mayores de 65 años.

Modo de administración

Como ocurre con todos los medicamentos para uso intravítreo, es preciso inspeccionar visualmente Vsiqq antes de administrarlo (véanse las Instrucciones de uso).

La inyección deberá administrarse en condiciones asépticas, que incluirán la desinfección quirúrgica de las manos y el uso de guantes estériles, un paño quirúrgico estéril y un separador palpebral estéril (o equivalente). Como medida de precaución, debe tenerse a mano un equipo estéril de paracentesis ocular. Antes de proceder a la inyección intravítrea han de evaluarse cuidadosamente los antecedentes médicos de reacciones de hipersensibilidad del paciente. La inyección irá precedida de la administración de una anestesia adecuada y de un microbicida tópico de amplio espectro para desinfectar la piel de la región periocular, el párpado y la superficie ocular.

La información sobre la preparación de Vsiqq figura en las Instrucciones de uso.

La aguja hipodérmica debe introducirse en la cavidad vítrea por un punto situado entre 3,5 y 4,0 mm por detrás del limbo esclerocorneal, evitando el meridiano horizontal y dirigiéndola hacia el centro del globo ocular. A continuación, se inyecta lentamente un volumen de 0,05 ml. Cada vez que se aplique una nueva inyección, se deberá elegir un lugar diferente de la esclera para introducir la aguja.

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Vsiqq cuando se administra de forma concurrente en ambos ojos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Norma farmacológica: 11.3.14.0.N10

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 1.0 - Ene-2019, información para prescribir versión 1.0 - Ene-2019, declaración Sucinta – Versión 1.0 - Ene-2019 e instructivo de uso versión 1.0 - Ene-2019 allegados mediante radicado No. 20201026955.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 1.0 del producto VSIQQ.

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 Brolucizumab es una nueva entidad química y el interesado demostró ante la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos haber incurrido en un esfuerzo considerable en el desarrollo del producto.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

**3.1.2.3 RECOMBINANTE HUMANO TROMBOPOYETINA (RHPTO) – TPIAO
PRODUCTO FARMACÉUTICO 7500 U/ML, SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN
EN AMPOLLA RECOMBINANTE HUMANO TROMBOPOYETINA (RHPTO)
– TPIAO
PRODUCTO FARMACÉUTICO 15000 U/ML, SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN
EN AMPOLLA**

Expediente : 20166022
Radicado : 20191127931 / 20201098291
Fecha : 04/06/2020
Interesado : Avalon Pharmaceutical S.A.

Composición:

Cada vial contiene 7500 U/ml de Recombinante Humano Trombopoyetina correspondiente a 25.0 microgramos en 1.0ml

Cada vial contiene 15000 U/ml de Recombinante Humano Trombopoyetina correspondiente a 50.0 microgramos en 1.0ml

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

El producto farmacéutico TPIAO es adecuado para trombocitopenia inducida por quimioterapia en pacientes con tumor sólido. La terapia con este producto farmacéutico es recomendada a pacientes con conteos de plaquetas inferiores a 50×10^9 , o, si él médico lo considera necesario para incrementar el conteo de plaquetas.

Rhpto es usado como un ayudante terapéutico para la inmuno trombocitopenia (ITP) para pacientes con niveles de plaquetas inferiores a $20 \times 10^9/L$ quienes fallen en responder a los corticoesteroides (incluyendo los que no responden en tratamientos iniciales como también aquellos en tratamientos recurrentes) y no han recibido tratamiento de esplenectomía: rhpto es únicamente recomendado para pacientes con trombocitopenia y riesgo clínico de hemorragia, sin intentar incrementar el conteo de plaquetas a un valor normal.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Este producto farmacéutico se encuentra contraindicado en:

- Pacientes con angiopatías cerebro vasculares severas.
- Pacientes con aglutinación sanguínea o una historia médica de trombosis sucedidas recientemente.

Pacientes con infecciones severas, puede ser utilizado una vez la infección haya sido controlada.

Precauciones y advertencias:

- Para una persona específica con idiosincrasia, el recuento de plaquetas puede aumentar en exceso cuando se administra el medicamento TPIAO, por lo que debe estar bajo supervisión médica directa en el hospital.
- El medicamento TPIAO es adecuado para trombocitopenia inducida por quimioterapia en pacientes con tumor sólido. La terapia con este producto farmacéutico es recomendada a pacientes con conteos de plaquetas inferiores a 50×10^9 , o, si él médico lo considera necesario para incrementar el conteo de plaquetas.
- En pacientes con trombocitopenia inducida por quimioterapia, el medicamento TPIAO debe ser suministrado entre 6 y 24 horas después de la quimioterapia.
- Durante la terapia con el medicamento TPIAO, deben tomarse muestras de sangre de manera rutinaria, generalmente un día de por medio, para poder monitorear los cambios en el conteo de plaquetas periféricas. Si el conteo de plaquetas alcanza el nivel deseado, el medicamento TPIAO debe ser suspendido. Muestras de sangre rutinarias deben ser monitoreadas (incluyendo el conteo de plaquetas y el frotis de sangre periférico) antes, durante y después de la terapia con el medicamento TPIAO, deben realizarse hemogramas para establecer las líneas base de morfología anormal en RBC&WBC anterior a la terapia con el medicamento TPIAO. Muestras de sangre periódicas deben ser tomadas (incluyendo el conteo de plaquetas y el frotis de sangre periférico) deben ser realizadas anterior a la terapia con el medicamento TPIAO y al menos dos semanas posteriores a su retiro.
- De agravarse la trombocitopenia posterior al retiro del medicamento, de acuerdo con reportes foráneos de preparaciones similares en la literatura, la trombocitopenia puede agravarse posterior al retiro del medicamento. El agravamiento de la trombocitopenia incrementará el riesgo de hemorragia en pacientes, especialmente cuando rhtpo es retirado durante el desarrollo de terapias antiplaquetarias y anticoagulantes. Generalmente, el agravamiento de la trombocitopenia muestra alivio dentro de los siguientes 14 días. Se sugiere que posterior al retiro del medicamento TPIAO, se tomen muestras de sangre periódicas (incluyendo el conteo de plaquetas) estas deben ser realizadas por lo menos una vez por semana, durante por lo menos dos semanas, y, considerando el agravamiento de la trombocitopenia, el programa terapéutico debe ser revisado de acuerdo con la guía de la terapia.
- Complicación de la trombopoyesis/ tromboembolismo: el aumento excesivo del recuento de plaquetas puede conducir a complicaciones de la trombopoyesis/tromboembolismo.
- Sobredosis o mal uso de rhtpo puede inducir el aumento del recuento de plaquetas al nivel de riesgo de trombopoyesis / tromboembolismo. Con el fin de minimizar el riesgo de trombopoyesis / tromboembolismo durante el tratamiento con rhtpo, no se pretende recuperar el recuento plaquetario a valor normal.
- Para los pacientes que tienen hipergia o no pudieron mantener la respuesta plaquetaria, los factores inductores deben ser investigados, incluyendo anticuerpos neutralizantes o mielofibrosis. Si el recuento de plaquetas no puede elevarse al nivel suficiente para evitar una hemorragia grave, se debe retirar la rhtpo. De acuerdo con los resultados del estudio clínico de rhtpo en 74 pacientes (incluyendo pacientes con

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ITP o cáncer), 3 pacientes (4%, 3/74) tienen anticuerpo no-neutralizante de rhtpo con título de 1:5.

- Tumor maligno y agravación del tumor maligno: el rhtpo puede estimular los receptores de TPO en la superficie de la célula hematopoyética, lo que podría aumentar el riesgo de ocurrencia de neoplasias malignas hematológicas. Excepto ITP con insuficiencia corticoesteroide, rhtpo no se recomienda para el síndrome mielodisplásico (MDS) o trombocitopenia causada por otros factores.
- Durante la terapia con rhtpo, se debe realizar el análisis de sangre de rutina periódica, generalmente una vez cada dos días, para monitorear los cambios del recuento de plaquetas periféricas. Si el recuento de plaquetas alcanza el nivel objetivo, se debe detener el rhtpo. Los análisis de sangre rutinarios deben ser monitoreados (incluyendo conteo de plaquetas y frotis de sangre periférica) antes, durante y después de la terapia con rhtpo. La clasificación de la sangre periférica debe ser probada para establecer las referencias de la anormalidad morfológica RBC&WBC antes de la terapia con rhtpo.

Se deben realizar análisis de sangre periódicos de rutina (incluyendo conteo de plaquetas y frotis de sangre periódica) antes de la terapia con rhtpo y en al menos dos semanas después de la retirada del medicamento.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas relacionadas con la administración de medicamentos TPIAO son raras. Fiebre y mareos ocasionales, la mayoría de ellos podían recuperarse automáticamente. El tratamiento sintomático se aplicó para pacientes individuales cuando tuvieron una reacción adversa evidente. No se han observado reacciones adversas graves en el estudio clínico Fase III. En los 229 sujetos, se produjeron 13 de reacciones adversas leves asociadas con TPIAO, incluyendo 4 casos de fiebre, 2 casos de resfriado, 1 caso de malestar general, 2 casos de adinamia, 1 casos de artralgia de rodilla, 1 caso de dolor de cabeza, 2 casos de mareo. Los síntomas en su mayoría eran leves y no necesitan de tratamiento especial. Los resultados del examen en el laboratorio mostraron que el medicamento TPIAO no influyó en la recuperación de hemoglobina y leucocitos después de la quimioterapia, y no tuvo ninguna influencia significativa en la forma y agregación plaquetaria, la función de los factores de coagulación, función del hígado y función renal. 58 sujetos recibieron la detección de anticuerpos dinámicos en el período de administración. Títulos bajos (1:5) no-anticuerpo de neutralización del medicamento TPIAO fueron detectados en el suero de tres sujetos a los 21 días y 28 días después de la administración, esto no tuvo influencia en la función de medicamento TPIAO para aumentar el recuento de plaquetas.

Las reacciones adversas asociadas con el medicamento TPIAO (229 sujetos)

Reacción adversa	Casos
Fiebre	4 (1.7%)
Escalofrió	2 (0.87%)
Malestar general	1 (0.44%)
Hipodinamia	2 (0.87%)
Artralgia de rodilla	1 (0,44%)
Dolor de cabeza	1 (0.44%)
Mareo	2 (0.87%)

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas asociadas con rhtpo en el estudio clínico de pacientes con ITP con insuficiencia corticoesteroide

Se diseñó un estudio de control aleatorio multicéntrico en el que 138 pacientes se inscribieron en el conjunto de análisis de seguridad (73 pacientes en el grupo de administración, 65 pacientes en el grupo de control), (este estudio se dividió en dos etapas: la primera etapa es de 14 días, el grupo de administración recibió rhtpo+Danazol y el grupo de control se le dio Danazol; en la segunda etapa, el plan de terapia del grupo de administración se mantuvo igual, los pacientes en el grupo de control cuyo recuento de plaquetas no era todavía más de 20 109/L deben recibir rhtpo). Durante el período de estudio, el incidente de reacciones adversas en el grupo de administración y grupo de control fue de 34.25% y 26.15% respectivamente.

122 pacientes recibieron terapia rhtpo en estas dos etapas (73 pacientes en el grupo de administración, 49 pacientes en el grupo de control), en el que, 4 pacientes dejaron el estudio, 2 casos en el grupo de control (1 caso de disfunción hepática y 1 caso de hemorragia oral); 2 en el grupo de administración (1 caso de hemorragias intracraneales de grado II después de 9 días-administración, 1 caso de hemorragias intracraneales de grado IV después de 1 día-administración), y 1 paciente murió de hemorragia cerebral, que no estaba relacionado con la administración de rhtpo de acuerdo a los investigadores. En 122 pacientes que recibieron la administración de rhtpo, el incidente de reacción adversa relacionada con rhtpo en el grupo de administración y el grupo de control fue de 15.07% (12 sujetos, 14 casos) y 4.08% (2 sujetos, 2 casos), respectivamente.

En el grupo de administración, la reacción adversa fue de 2 casos de somnolencia leve, 2 casos de mareos leves, 1 caso de defectos graves del campo visual paroxístico, 2 casos de fatiga leve, 1 caso de diarrea leve, 2 casos de hipertensión y 2 casos de dolor leve en el sitio de la inyección; en el grupo de control, 1 caso de urticaria moderada y 1 caso de dolor leve en las extremidades inferiores. La rhtpo no tuvo una influencia obvia en la hemoglobina, leucocitos y la función de los factores de la coagulación

Las reacciones adversas relacionadas con rhtpo en el estudio clínico de ITP con insuficiencia corticoesteroide (casos/%)

	Grupo de Control (n=49)	Grupo de administración (n=73)
Reacción adversa		1 (1.37%)
Eczema		
Urticaria		
Somnolencia		2 (2.74%)
Vértigo		2 (2.74%)
Defectos del campo visual		1 (1.37%)
Diarrea		1 (1.37%)
Hipertensión	1(2.04%)	2 (2.74%)
Reacción anafilactoide		1 (1.37%)
Fatiga		2 (2.74%)



Dolor en miembros inferiores		
Dolor en el sitio de inyección		2 (2.74%)

Interacciones:

No hay suficientes datos clínicos para respaldar la interacción del medicamento TPIAO con otros medicamentos.

Vía de administración: Administración parenteral

Dosificación y Grupo etario:

1.0µg/kg, q.d., s.c.

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. 2020002941 emitido mediante Acta No. 14 de 2019 numeral 3.1.2.2, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 09/2014 allegado mediante radicado No. 20191127931
- Información para prescribir Versión 09/2014 allegado mediante radicado No. 20191127931

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.2, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia, por cuanto la información provista no resuelve las dudas de la Sala con respecto a la respuesta clínica, dado que si bien se observa un leve incremento en el número de plaquetas, lo cual no es estadísticamente significativo, esto no se refleja en la respuesta clínica de la actividad plaquetaria en cuanto a la disminución de la morbilidad o mejoría de la calidad de vida de los pacientes, como bien el mismo interesado reconoce en la respuesta al auto, al afirmar que “la prueba dinámica mostró que rhTPO no tuvo un efecto significativo sobre el sistema hematopoyético, la función hepática y renal y la función plaquetaria, incluida la morfología plaquetaria, la función de agregación plaquetaria y la función de coagulación antes y después de la administración ($P > 0,05$).”

Adicionalmente, en cuanto a los requerimientos emitidos respecto al plan de gestión de riesgos (PGR), el interesado no presentó respuesta satisfactoria por cuanto dentro de la información allegada no incluyó la propuesta del estudio fase IV a desarrollar en Colombia.

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1 AVSOLA™

Expediente : 20167338
Radicado : 20191146608 / 20191153056 / 20201093390
Fecha : 27/05/2020

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S

Composición:

Cada vial contiene 100 mg de Infliximab

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para infusión.

Indicaciones:

Enfermedad de Crohn

Control de los síntomas y signos de la enfermedad de Crohn de moderada a severa, en pacientes adultos que responden en forma inadecuada a los tratamientos convencionales y en la enfermedad de Crohn fistulizante.

Avsola™ está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa severa, en niños y adolescentes entre 6 y 17 años de edad, quienes no han respondido a terapia convencional incluyendo un corticoide, un inmunomodulador y terapia nutricional primaria; quienes son intolerantes o tienen contraindicaciones para tales terapias. Infliximab ha sido estudiado solamente en combinación con terapia inmunosupresora convencional.

Colitis Ulcerativa

Avsola™ está indicado en el tratamiento de la colitis ulcerativa activa, incluyendo la inducción y mantenimiento de la remisión clínica, la inducción y mantenimiento de la cicatrización de la mucosa y la reducción o retiro de los corticosteroides, en pacientes que presentan una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Avsola™ está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa severa, en pacientes pediátricos entre 6 y 17 años de edad, quienes han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional incluyendo corticoides y 6-mercaptopurina o Azatioprina, o quienes son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para tales terapias.

Medicamento alternativo para el manejo de la artritis reumatoidea, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, psoriasis moderada a severa: medicamento de segunda línea en pacientes con psoriasis moderada a severa.

Contraindicaciones:

Avsola™ no debe administrarse a pacientes con sensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del producto o a proteínas murinas.

Avsola™ está contraindicado en pacientes con infecciones severas como tuberculosis, sepsis, abscesos e infecciones por gérmenes oportunistas.

Avsola™ está contraindicado en pacientes con falla cardíaca moderada o severa (NYHA clase III/IV). En pacientes con falla cardíaca moderada a severa (NYHA clase III/IV) el tratamiento con Avsola™ a dosis de 10 mg/Kg de peso está asociado con una incidencia aumentada de muerte y hospitalización debido al empeoramiento de la falla cardíaca.

Pacientes menores de 6 años. Embarazo y lactancia. Se ha observado reactivación de hepatitis B.

Precauciones y advertencias:

Uso de especialista

Reacciones a la infusión e hipersensibilidad

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infliximab se ha asociado con reacciones agudas relacionadas con la infusión, que incluyen shock anafiláctico y reacciones de hipersensibilidad retardada.

Pueden aparecer reacciones agudas a la infusión, entre ellas reacciones anafilácticas durante la infusión (en segundos) o a las pocas horas después de la infusión. Si se producen reacciones agudas a la infusión, se debe interrumpir inmediatamente. Debe estar disponible un equipo de emergencia, que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial. Los pacientes pueden ser tratados previamente con, por ejemplo, un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol para prevenir efectos leves y pasajeros.

Se pueden desarrollar anticuerpos frente al infliximab y se ha asociado con un aumento en la frecuencia de las reacciones a la infusión. Un bajo porcentaje de reacciones a la infusión fueron reacciones alérgicas graves. También se ha observado una asociación entre el desarrollo de anticuerpos frente al infliximab y una reducción de la duración de la respuesta. La administración concomitante de inmunomoduladores se ha asociado con una menor incidencia de anticuerpos frente al infliximab y una reducción en la frecuencia de reacciones a la infusión. El efecto del tratamiento inmunomodulador concomitante fue más profundo en pacientes tratados episódicamente que en pacientes en tratamiento de mantenimiento. Los pacientes que interrumpen los inmunosupresores antes de o durante el tratamiento con infliximab tienen mayor riesgo de desarrollar estos anticuerpos. Los anticuerpos frente al infliximab no pueden ser detectados siempre en las muestras de suero. Si se producen reacciones graves, se debe administrar tratamiento sintomático y no se deben administrar infusiones posteriores de Avsola™.

En los ensayos clínicos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad retardada. Los datos disponibles indican un riesgo incrementado de hipersensibilidad retardada a medida que aumenta el intervalo libre de infliximab. Se debe aconsejar a los pacientes que consulten a un médico de inmediato si experimentan cualquier reacción adversa retardada. Si los pacientes se vuelven a tratar después de un periodo prolongado, se deben controlar estrechamente en cuanto a signos y síntomas de hipersensibilidad retardada.

Infecciones

Antes, durante y después del tratamiento con Avsola™, se debe controlar estrechamente a los pacientes en relación a la aparición de infecciones, entre ellas tuberculosis. Dado que la eliminación de infliximab puede tardar hasta seis meses, se debe continuar el control a lo largo de este periodo. Si un paciente desarrolla una infección grave o septicemia no se le debe administrar tratamiento posterior con Avsola™.

Se debe tener precaución al considerar la utilización de Avsola™ en pacientes con infección crónica o antecedentes de infecciones recurrentes, entre ellas el tratamiento inmunosupresor concomitante.

Según sea necesario, se debe aconsejar a los pacientes que eviten la exposición a posibles factores de riesgo de infección.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF_{α}) es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmunitaria celular. Los datos experimentales muestran que TNF_{α} es esencial para la eliminación de infecciones intracelulares. La experiencia clínica muestra que en algunos pacientes tratados con infliximab están comprometidas las defensas del paciente frente a la infección.

Se debe tener en cuenta que la supresión de TNF_{α} puede enmascarar síntomas de infección, como fiebre. La detección precoz de cuadros clínicos atípicos de infecciones graves y de cuadros clínicos típicos de infecciones raras e inusuales, es esencial para minimizar retrasos en el diagnóstico y tratamiento.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes que estén utilizando antagonistas del $TNF\alpha$ son más sensibles a padecer infecciones graves.

Se ha observado tuberculosis, infecciones bacterianas, entre ellas septicemia y neumonía, fúngicas invasoras, víricas, y otras infecciones oportunistas en pacientes tratados con infliximab. Algunas de estas infecciones han sido mortales; las infecciones oportunistas notificadas con mayor frecuencia con una tasa de mortalidad > 5% incluyen neumocistiasis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis.

Aquellos pacientes que desarrollen una nueva infección cuando están en tratamiento con Avsola™, se deben controlar estrechamente y someterse a una evaluación diagnóstica completa. Si un paciente desarrolla una nueva infección grave o septicemia, se debe suspender la administración de Avsola™ e iniciarse el tratamiento antimicrobiano o antifúngico adecuado hasta que la infección esté controlada.

Tuberculosis

Se ha notificado tuberculosis activa en pacientes que recibieron infliximab. Se ha observado que en la mayoría de estas notificaciones la tuberculosis fue extrapulmonar, presentándose como enfermedad local o diseminada.

Antes de iniciar el tratamiento con Avsola™, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia tanto de tuberculosis activa como inactiva (“latente”). Esta evaluación debe incluir una anamnesis detallada con antecedentes personales de tuberculosis o posible contacto previo con la enfermedad y tratamiento inmunosupresor previo y/o actual. Se deben realizar en todos los pacientes pruebas de diagnóstico adecuadas (por ejemplo, prueba cutánea de la tuberculina, radiografía de tórax, y/o Determinación de la Liberación de Interferón Gamma), (se pueden aplicar recomendaciones locales). Se recomienda anotar en la tarjeta de información para el paciente la realización de estas pruebas. Se recuerda a los médicos el riesgo de resultados falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos.

Si se diagnostica tuberculosis activa, no se debe iniciar el tratamiento con Avsola™.

Si se sospecha tuberculosis latente, se debe consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de tuberculosis. En todas las situaciones que se describen a continuación, se debe considerar con especial cuidado la relación beneficio/riesgo del tratamiento con Avsola™.

Si se diagnostica tuberculosis inactiva (“latente”), se debe iniciar un tratamiento para la tuberculosis latente con tratamiento frente a la tuberculosis antes de iniciar Avsola™, y de acuerdo con las recomendaciones locales.

Se debe considerar el tratamiento frente a la tuberculosis antes del inicio de Avsola™ en pacientes que presentan varios o factores de riesgo importantes de tuberculosis y tienen una prueba negativa para tuberculosis latente.

Se debe considerar también la utilización del tratamiento frente a la tuberculosis antes del inicio de Avsola™ en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se puede confirmar un curso adecuado del tratamiento.

Se han notificado algunos casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con infliximab durante y después del tratamiento para la tuberculosis latente.

Se debe informar a todos los pacientes que consulten con su médico si aparecieran signos/síntomas indicativos de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula) durante o después del tratamiento con Avsola™.



Infecciones fúngicas invasoras

En los pacientes tratados con infliximab, se debe sospechar una infección fúngica invasora como aspergilosis, candidiasis, neumocistiasis, histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis ante la aparición de una enfermedad sistémica grave, y se debe consultar a un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones fúngicas invasoras en una fase temprana de la exploración de estos pacientes. Las infecciones fúngicas invasoras se pueden presentar diseminadas más que en forma localizada, y las pruebas antígenos y anticuerpos pueden ser negativas en algunos pacientes con una infección activa. Se debe considerar el tratamiento empírico antifúngico adecuado al mismo tiempo que se realiza el diagnóstico, teniendo en cuenta tanto el riesgo de una infección fúngica grave como los riesgos de un tratamiento antifúngico.

En el caso de pacientes que hayan residido o viajado a regiones donde las infecciones fúngicas invasoras, como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, son endémicas, se deben evaluar detenidamente los riesgos y los beneficios del tratamiento con Avsola™ antes de iniciar dicho tratamiento.

Enfermedad de Crohn fistulizante

Los pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante, con fístulas supurativas agudas, no deben iniciar el tratamiento con Avsola™ hasta que se haya eliminado la fuente de la posible infección, concretamente el absceso.

Reactivación de la hepatitis B (VHB)

Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes que recibieron un antagonista del TNF, entre ellos infliximab, y que son portadores crónicos de este virus. Algunos casos tuvieron desenlace mortal.

Los pacientes se deben hacer la prueba de infección por VHB antes de iniciar el tratamiento con Avsola™. En aquellos pacientes que den positivo a la prueba de infección por VHB, se recomienda la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. Los portadores del VHB que precisen tratamiento con Avsola™ se deben controlar estrechamente en cuanto a signos y síntomas de infección activa por VHB durante el tratamiento, y durante varios meses después de finalizado el tratamiento. No se dispone de datos suficientes sobre el tratamiento de pacientes portadores de VHB con tratamiento antiviral conjuntamente con antagonistas del TNF para evitar la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe interrumpir Avsola™ e iniciar tratamiento antiviral eficaz con un tratamiento de soporte adecuado.

Trastornos hepatobiliares

Durante la experiencia poscomercialización de infliximab, se han observado casos de ictericia y de hepatitis no infecciosa, algunos con características de hepatitis autoinmune. Se han producido casos aislados de insuficiencia hepática que resultaron en trasplante hepático o muerte. Los pacientes con signos o síntomas de disfunción hepática se deben evaluar en cuanto a evidencia de daño hepático. Si se desarrolla ictericia y/o elevaciones de la ALT ≥ 5 veces el límite superior de la normalidad, se debe interrumpir Avsola™, y se debe realizar una investigación exhaustiva de la alteración.

Administración concomitante de inhibidor del TNF-alfa y anakinra

Se observaron infecciones graves y neutropenia en los ensayos clínicos con el uso concomitante de anakinra y otro antagonista del TNF α , etanercept, sin beneficio clínico añadido en comparación con etanercept solo. Debido a la naturaleza de las reacciones adversas observadas con la combinación del tratamiento de etanercept y anakinra, pueden aparecer toxicidades similares también con la combinación de anakinra y otros

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antagonistas del TNF α . Por lo tanto, no se recomienda la combinación de infliximab y anakinra.

Administración concomitante de inhibidor del TNF-alfa y abatacept

En los ensayos clínicos, la administración concomitante de antagonistas del TNF y abatacept se ha asociado con un riesgo incrementado de infecciones, entre ellas infecciones graves, en comparación con los antagonistas del TNF en monoterapia, sin incremento en el beneficio clínico. No se recomienda la combinación de infliximab y abatacept.

Administración concomitante con otros tratamientos biológicos

No hay información suficiente en relación al uso concomitante de infliximab con otros tratamientos biológicos utilizados para tratar las mismas enfermedades que infliximab. No se recomienda el uso concomitante de infliximab con estos medicamentos biológicos debido a la posibilidad de un riesgo incrementado de infección y otras posibles interacciones farmacológicas.

Cambio entre terapias biológicas

Se debe tener cuidado y los pacientes deben seguir siendo monitorizados cuando se cambia de un medicamento biológico a otro, ya que la superposición de la actividad biológica puede aumentar todavía más el riesgo de reacciones adversas, incluida la infección.

Vacunas

Se recomienda que los pacientes lleven al día, siempre que sea posible, todas las vacunas correspondientes al calendario de vacunación actual antes de iniciar el tratamiento con Avsola™. Los pacientes tratados con infliximab pueden recibir de forma concomitante vacunas, excepto vacunas de microorganismos vivos.

Estudios de la literatura publicada en diversas indicaciones (por ejemplo, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Crohn) indican que las vacunas de microorganismos inactivados recibidas durante el tratamiento con tratamientos anti-TNF, incluido infliximab, pueden provocar una respuesta inmune menor que en pacientes que no reciben tratamiento anti-TNF.

Vacunas de microorganismos vivos/agentes infecciosos terapéuticos

En pacientes que están recibiendo tratamiento anti-TNF, los datos disponibles sobre la respuesta a la vacunación con vacunas de microorganismos vivos o sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismos vivos, son limitados. El uso de vacunas de microorganismos vivos puede producir infecciones, incluyendo infecciones diseminadas. No se recomienda la administración concomitante de vacunas de microorganismos vivos con infliximab.

En lactantes expuestos a infliximab en el útero se ha notificado desenlace mortal, debido a la infección diseminada por Bacillus Calmette-Guérin (BCG), tras la administración de la vacuna BCG después del nacimiento. Se recomienda un periodo de espera de al menos seis meses después del nacimiento antes de la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes expuestos a infliximab en el útero.

Otros usos de los agentes infecciosos terapéuticos como bacterias vivas atenuadas (por ejemplo, la instilación en vejiga de BCG para el tratamiento del cáncer) pueden producir infecciones, incluso diseminadas. No se recomienda la administración concomitante de agentes infecciosos terapéuticos con infliximab.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Procesos autoinmunes

La deficiencia relativa del TNF α que causa el tratamiento anti-TNF puede dar como resultado el inicio de un proceso autoinmune. Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome tipo lupus después del tratamiento con Avsola™ y es positivo para anticuerpos frente ADN de doble hélice, no se debe administrar un tratamiento posterior con Avsola™.

Trastornos neurológicos

El uso de antagonistas del TNF, entre ellos infliximab, ha sido asociado con casos de nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, entre ellos esclerosis múltiple, y trastornos desmielinizantes periféricos, entre ellos síndrome de Guillain-Barré. En pacientes con trastornos desmielinizantes preexistentes o de reciente aparición, se deben considerar detenidamente los beneficios y riesgos del tratamiento con un anti-TNF antes del inicio del tratamiento con Avsola™. Si estos trastornos se desarrollan se debe considerar la interrupción del tratamiento con Avsola™.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

En los ensayos clínicos controlados de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias, incluyendo linfoma, entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con los pacientes control. Durante los ensayos clínicos de infliximab en todas las indicaciones aprobadas, la incidencia de linfoma en pacientes tratados con infliximab fue superior a la esperada en la población general, pero la aparición de linfoma fue rara. Durante la poscomercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Existe un riesgo basal incrementado de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria de larga evolución y de alta actividad, lo que complica la estimación del riesgo.

En un ensayo clínico exploratorio en el cual se evaluaba el uso de infliximab en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a grave, se notificaron más neoplasias en los pacientes tratados con infliximab en comparación con los pacientes control. Todos los pacientes tenían antecedentes de tabaquismo importante. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento de pacientes con riesgo incrementado de neoplasia por tabaquismo importante.

Con los conocimientos actuales, no se puede excluir un riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento con antagonistas del TNF en pacientes con antecedentes de neoplasia o cuando se considere la continuidad del tratamiento en pacientes que desarrollen una neoplasia.

También se debe tener precaución en pacientes con psoriasis y con anamnesis de tratamiento inmunosupresor amplio o tratamiento prolongado con PUVA.

Durante la poscomercialización se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio del tratamiento \leq 18 años), incluyendo infliximab. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos correspondían a distintas neoplasias, entre ellas neoplasias raras, normalmente asociadas con inmunosupresión. No se puede excluir el riesgo de desarrollo de neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

Durante la poscomercialización se han notificado casos de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL) en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido infliximab. Este tipo raro de linfoma de células T, tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y habitualmente mortal. Casi todos los pacientes habían recibido un tratamiento con AZA o 6-MP concomitante con o inmediatamente antes de un antagonista del TNF. La gran

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mayoría de los casos con infliximab se han producido en pacientes con enfermedad de Crohn o Colitis ulcerativa y la mayor parte se notificaron en varones adolescentes o adultos jóvenes. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP e infliximab se debe considerar detenidamente. El riesgo de desarrollo de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con infliximab no se puede excluir.

Se ha notificado melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido infliximab. Se recomienda exámenes periódicos de piel, especialmente en pacientes con factores de riesgo de cáncer de piel.

Un estudio de cohorte retrospectivo de base poblacional, utilizando datos de registros de salud nacional suecos, encontró una incidencia mayor de cáncer de cuello uterino en mujeres con artritis reumatoide tratadas con infliximab en comparación con pacientes que carecían de antecedentes de tratamientos biológicos o con la población en general, incluyendo aquellas mayores de 60 años. Se debe continuar el reconocimiento periódico en las mujeres tratadas con Avsola™, incluso en las mayores de 60 años.

Todos los pacientes con Colitis ulcerativa que presentan un riesgo incrementado de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con Colitis ulcerativa de larga evolución o colangitis esclerosante primaria), o que han presentado antecedentes previos de displasia o carcinoma de colon, se deben someter a una revisión a intervalos regulares para el diagnóstico de displasia, antes del tratamiento y a lo largo del curso de su enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias según recomendaciones locales. Los datos actuales no indican que el tratamiento con infliximab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon.

Como no se ha establecido la posibilidad de riesgo incrementado de desarrollar cáncer en pacientes con displasia de nuevo diagnóstico tratados con infliximab, el médico debe considerar detenidamente el riesgo y los beneficios de continuar el tratamiento de los pacientes de forma individualizada.

Insuficiencia cardiaca

Infliximab se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca leve (clase I/II según la clasificación NYHA). Los pacientes se deben controlar estrechamente y no se debe continuar el tratamiento con Avsola™ en pacientes que desarrollen síntomas nuevos o empeoramiento de la insuficiencia cardiaca.

Reacciones hematológicas

Se han notificado casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia en pacientes que recibieron antagonistas del TNF, incluido infliximab. Se debe aconsejar a todos los pacientes que busquen atención médica de inmediato si desarrollan signos y síntomas que indiquen discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, equimosis, hemorragia, palidez). Se debe considerar interrumpir el tratamiento con Avsola™ en pacientes en los cuales se confirmen alteraciones hematológicas significativas.

Otros

La experiencia sobre la seguridad del tratamiento con infliximab en pacientes que se han sometido a intervenciones quirúrgicas, incluyendo artroplastia, es limitada. Si se planea una intervención quirúrgica se debe tener en cuenta la larga semivida de infliximab. El paciente que requiera tratamiento quirúrgico durante el tratamiento con Avsola™ se debe controlar estrechamente en cuanto a infecciones, y se deben tomar las medidas adecuadas.

La falta de respuesta al tratamiento para la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de una estenosis fibrótica establecida, que puede requerir tratamiento

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



quirúrgico. No hay evidencia que indique que infliximab empeore o provoque estenosis fibróticas.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

La incidencia de infecciones graves en pacientes de más de 65 años tratados con infliximab fue mayor que en aquellos pacientes menores de 65 años, algunos con un desenlace mortal. Se debe prestar especial atención al riesgo de infección al tratar personas de edad avanzada.

Población pediátrica

Infecciones

En los ensayos clínicos, las infecciones se han notificado en un mayor porcentaje en pacientes pediátricos en comparación con pacientes adultos.

Vacunas

Se recomienda que los pacientes pediátricos lleven al día, siempre que sea posible, todas las vacunas correspondientes al calendario de vacunación actual antes de iniciar el tratamiento con Avsola™. Los pacientes pediátricos tratados con infliximab pueden recibir de forma concomitante vacunas, excepto vacunas de microorganismos vivos.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Durante la poscomercialización se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio del tratamiento \leq 18 años), incluyendo infliximab. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos correspondían a distintas neoplasias, como neoplasias raras, normalmente asociadas con inmunosupresión. No se puede excluir el riesgo de desarrollo de neoplasias en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Durante la poscomercialización se han notificado casos de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con antagonistas del TNF, entre ellos infliximab. Este tipo raro de linfoma de células T, tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y habitualmente mortal. Casi todos los pacientes habían recibido un tratamiento con AZA o 6-MP concomitante con o inmediatamente antes de un antagonista del TNF. La gran mayoría de los casos con infliximab se han producido en pacientes con enfermedad de Crohn o Colitis ulcerativa y la mayor parte se notificaron en varones adolescentes o adultos jóvenes. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP con infliximab se debe considerar detenidamente. El riesgo de desarrollo de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con infliximab no se puede excluir.

Contenido de sodio

Avsola™ contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "libre de sodio". Sin embargo, Avsola™ se diluye en solución para infusión 9 mg/mL (0,9%) de cloruro sódico, lo que se debe tener en cuenta en pacientes con dietas controladas en sodio.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos de infliximab, la reacción adversa al medicamento (RAM) notificada más frecuente, fue la infección del tracto respiratorio superior, que se produjo en el 25,3% de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 16,5% de los pacientes control. Las RAM más graves asociadas con el uso de antagonistas del TNF notificadas

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con infliximab, son reactivación del VHB, ICC (insuficiencia cardiaca congestiva), infecciones graves (como septicemia, infecciones oportunistas y tuberculosis), enfermedad del suero (reacciones de hipersensibilidad retardada), reacciones hematológicas, lupus eritematoso sistémico/síndrome tipo lupus, trastornos desmielinizantes, trastornos hepato biliares, linfomas, linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL), leucemia, carcinoma de células de Merkel, melanoma, neoplasias pediátricas, sarcoidosis/reacción tipo sarcoidosis, absceso intestinal o perianal (en la enfermedad de Crohn), y reacciones graves a la infusión.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se enumeran las RAM de acuerdo a los resultados de los ensayos clínicos, así como las notificadas durante la experiencia poscomercialización, algunas de ellas con desenlace mortal. En el sistema de clasificación por órganos, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Tabla 1

Reacciones adversas en los ensayos clínicos y a partir de la experiencia poscomercialización

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes:	Infección vírica (por ejemplo, influenza, infección por virus herpes).
Frecuentes:	Infecciones bacterianas (por ejemplo, septicemia, celulitis, abscesos).
Poco frecuentes:	Tuberculosis, infecciones fúngicas (por ejemplo, candidiasis, onicomicosis).
Raras:	Meningitis, infecciones oportunistas (como infecciones fúngicas invasoras [neumocistiasis, histoplasmosis, aspergilosis, coccidioidomicosis, criptococosis, blastomicosis], infecciones bacterianas [micobacterianas atípicas, listeriosis, salmonelosis], e infecciones víricas [citomegalovirus]), infecciones parasitarias, reactivación de la hepatitis B.
Frecuencia no conocida:	Infección posvacunal (después de la exposición al infliximab en el útero)*.
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluso quistes y pólipos)	
Raras:	Linfoma, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, leucemia, melanoma, cáncer de cuello uterino.



Frecuencia no conocida: Linfoma hepatoesplénico de células T (principalmente en varones adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad de Crohn o Colitis ulcerativa), carcinoma de células de Merkel.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Neutropenia, leucopenia, anemia, linfadenopatía.

Poco frecuentes: Trombocitopenia, linfopenia, linfocitosis.

Raras: Agranulocitosis (incluyendo lactantes expuestos al infliximab en el útero), púrpura trombocitopénica trombótica, pancitopenia, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: Síntomas respiratorios alérgicos.

Poco frecuentes: Reacción anafiláctica, síndrome tipo lupus, enfermedad del suero o reacción tipo enfermedad del suero.

Raras: Shock anafiláctico, vasculitis, reacción tipo sarcoidosis.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Depresión, insomnio.

Poco frecuentes: Amnesia, agitación, confusión, somnolencia, nerviosismo.

Raras: Apatía.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea.

Frecuentes: Vértigo, mareo, hipoestesia, parestesia.

Poco frecuentes: Crisis convulsivas, neuropatía.

Raras: Mielitis transversa, enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central (enfermedad tipo esclerosis múltiple y neuritis óptica), enfermedades desmielinizantes periféricas (como síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y neuropatía motora multifocal).

Trastornos oculares

Frecuentes: Conjuntivitis.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poco frecuentes:	Queratitis, edema periorbital, orzuelo.
Raras:	Endoftalmitis.
Frecuencia no conocida:	Pérdida visual transitoria producida durante o en las 2 horas de infusión.
Trastornos cardiacos	
Frecuentes:	Taquicardia, palpitación.
Poco frecuentes:	Insuficiencia cardiaca (nueva aparición o empeoramiento), arritmia, síncope, bradicardia.
Raras:	Cianosis, derrame pericárdico.
Frecuencia no conocida:	Isquemia de miocardio/infarto de miocardio.
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hipotensión, hipertensión, equimosis, sofocos, rubefacción.
Poco frecuentes:	Isquemia periférica, tromboflebitis, hematoma.
Raras:	Insuficiencia circulatoria, petequias, vasoespasmo.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes:	Infección del tracto respiratorio superior, sinusitis.
Frecuentes:	Infección del tracto respiratorio inferior (por ejemplo, bronquitis, neumonía), disnea, epistaxis.
Poco frecuentes:	Edema pulmonar, broncoespasmo, pleuresía, derrame pleural.
Raras:	Enfermedad pulmonar intersticial (tal como enfermedad de progresión rápida, fibrosis pulmonar y neumonitis).
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Dolor abdominal, náuseas.
Frecuentes:	Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dispepsia, reflujo gastroesofágico, estreñimiento.
Poco frecuentes:	Perforación intestinal, estenosis intestinal, diverticulitis, pancreatitis, queilitis.
Trastornos hepatobiliares	

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuentes: Función hepática anormal, transaminasas elevadas.

Poco
frecuentes: Hepatitis, daño hepatocelular, colecistitis.

Raras: Hepatitis autoinmune, ictericia.

Frecuencia no
conocida: Insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Nueva aparición o empeoramiento de psoriasis, incluyendo psoriasis pustular (principalmente palmar y plantar), urticaria, erupción, prurito, hiperhidrosis, piel seca, dermatitis fúngica, eczema, alopecia.

Poco
frecuentes: Erupción ampollosa, seborrea, rosácea, papiloma de piel, hiperqueratosis, pigmentación anormal de la piel.

Raras: Necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme, furunculosis, dermatosis bullosa linear mediada por IgA (LABD), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), reacciones liquenoides.

Frecuencia no
conocida: Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Artralgias, mialgia, dolor de espalda.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Infección del tracto urinario.

Poco
frecuentes: Pielonefritis.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco
frecuentes: Vaginitis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy
frecuentes: Reacción relacionada con la infusión, dolor.

Frecuentes: Dolor torácico, fatiga, fiebre, reacción en la zona de inyección, escalofrío, edema.

Poco
frecuentes: Alteración de la cicatrización.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Raras:	Lesión granulomatosa.
Exploraciones complementarias	
Poco frecuentes:	Autoanticuerpos positivos.
Raras:	Factor del complemento anormal.

* incluyendo tuberculosis bovina (infección diseminada por BCG),

Reacciones relacionadas con la infusión

En los ensayos clínicos se definió una reacción relacionada con la infusión como cualquier reacción adversa que se produzca durante una infusión o en 1 hora después de una infusión. En los ensayos clínicos en Fase III de infliximab, el 18% de los pacientes tratados con infliximab, en comparación con el 5% de los pacientes tratados con placebo, experimentaron una reacción relacionada con la infusión. En general, un porcentaje mayor de pacientes que recibieron infliximab en monoterapia experimentaron una reacción relacionada con la infusión en comparación con los pacientes que recibieron infliximab con inmunomoduladores concomitantes. Aproximadamente el 3% de los pacientes interrumpió el tratamiento debido a reacciones relacionadas con la infusión y todos los pacientes se recuperaron con o sin tratamiento médico. De los pacientes tratados con infliximab que tuvieron una reacción a la infusión durante el periodo de inducción, hasta la semana 6, el 27% experimentaron una reacción a la infusión durante el periodo de mantenimiento, de la semana 7 a la semana 54. De los pacientes que no tuvieron una reacción a la infusión durante el periodo de inducción, el 9% experimentaron una reacción a la infusión durante el periodo de mantenimiento.

En un ensayo clínico en pacientes con artritis reumatoide, las 3 primeras infusiones fueron administradas durante 2 horas. Se permitió reducir la duración de las infusiones posteriores a no menos de 40 minutos en pacientes que no experimentaron reacciones graves a la infusión. En este ensayo, el sesenta y seis por ciento de los pacientes (686 de 1.040) recibieron al menos una infusión de duración reducida de 90 minutos o menos, y el 44% de los pacientes (454 de 1.040) recibieron al menos una infusión de duración reducida de 60 minutos o menos. De los pacientes tratados con infliximab que recibieron al menos una infusión de duración reducida, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 15% de los pacientes y reacciones graves a la infusión en el 0,4% de los pacientes.

En un ensayo clínico en pacientes con enfermedad de Crohn, las reacciones relacionadas con la infusión se produjeron en el 16,6% (27/163) de los pacientes que recibieron infliximab en monoterapia, en el 5% (9/179) de los pacientes que recibieron infliximab en combinación con AZA, y en el 5,6% (9/161) de los pacientes que recibieron AZA en monoterapia. Se produjo una reacción grave a la infusión (< 1%) en un paciente con infliximab en monoterapia.

En la experiencia poscomercialización, los casos de reacciones anafilácticas, entre ellas edema laríngeo/faríngeo y broncoespasmo grave, y crisis, se han asociado con la administración de infliximab. Se han notificado casos de pérdida visual transitoria que se produjeron durante o en las 2 horas de infusión de infliximab. También se han notificado casos (algunos mortales) de isquemia/infarto de miocardio y arritmia, algunos asociados temporalmente a la cercanía de la infusión de infliximab.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones a la infusión después de la readministración de infliximab

Se diseñó un ensayo clínico en pacientes con psoriasis moderada a grave, para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento de mantenimiento a largo plazo frente a un nuevo tratamiento con una pauta posológica de inducción de infliximab (máximo cuatro infusiones a las semanas 0, 2, 6 y 14), tras una exacerbación de la enfermedad. Los pacientes no recibieron ningún tratamiento inmunosupresor concomitante. En el brazo del nuevo tratamiento, el 4% de los pacientes (8/219) experimentaron una reacción grave a la infusión frente a < 1% (1/222) en tratamiento de mantenimiento. La mayoría de las reacciones graves a la infusión se produjeron a la semana 2, durante la segunda infusión. El intervalo entre la última dosis de mantenimiento y la primera dosis de una nueva inducción osciló entre 35-231 días. Los síntomas incluyeron, aunque no se limitaron a, disnea, urticaria, edema facial e hipotensión. En todos los casos, se interrumpió el tratamiento con infliximab y/o se inició otro tratamiento con una resolución completa de los signos y síntomas.

Hipersensibilidad retardada

En los ensayos clínicos, las reacciones de hipersensibilidad retardada han sido poco frecuentes y se han producido después de intervalos libres de infliximab de menos de 1 año. En los ensayos de psoriasis, las reacciones de hipersensibilidad retardada se produjeron al principio del curso de tratamiento. Los signos y síntomas incluyeron mialgia y/o artralgia con fiebre y/o erupción, y algunos pacientes experimentaron prurito, edema facial, de mano o de labio, disfagia, urticaria, dolor de garganta y cefalea.

No hay datos suficientes sobre la incidencia de reacciones de hipersensibilidad retardada después de intervalos libres de infliximab de más de 1 año, pero datos limitados de los ensayos clínicos indican un riesgo incrementado de hipersensibilidad retardada a medida que aumenta el intervalo libre de infliximab.

En un ensayo clínico de 1 año con infusiones repetidas de infliximab en pacientes con enfermedad de Crohn, la incidencia de reacciones de tipo enfermedad del suero fue del 2,4%.

Inmunogenicidad

Los pacientes que desarrollaron anticuerpos frente al infliximab tuvieron más probabilidades (aproximadamente 2-3 veces) de desarrollar reacciones relacionadas con la infusión. El uso concomitante de agentes inmunosupresores pareció reducir la frecuencia de reacciones relacionadas con la infusión.

En los ensayos clínicos que utilizan dosis únicas y múltiples de infliximab en intervalos de 1 a 20 mg/kg, los anticuerpos frente al infliximab se detectaron en el 14% de los pacientes con algún tratamiento inmunosupresor y en el 24% de los pacientes sin tratamiento inmunosupresor. En pacientes con artritis reumatoide que recibieron pautas posológicas de dosis recomendadas de tratamiento de repetición con metotrexato, el 8% de los pacientes desarrollaron anticuerpos frente al infliximab. En los pacientes con artritis psoriásica que recibieron 5 mg/kg con y sin metotrexato, se produjeron anticuerpos, en general, en el 15% de los pacientes (se produjeron anticuerpos en el 4% de los pacientes que recibieron metotrexato y en el 26% de los pacientes que no recibieron metotrexato al inicio). En los pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron tratamiento de mantenimiento, se produjeron anticuerpos frente al infliximab, en general, en el 3,3% de los pacientes que recibieron inmunosupresores y en el 13,3% de los pacientes que no recibieron inmunosupresores. La incidencia de anticuerpos fue 2-3 veces mayor para los pacientes tratados episódicamente. Debido a limitaciones metodológicas, un análisis negativo no excluyó la presencia de anticuerpos frente al infliximab. En algunos pacientes que desarrollaron títulos altos de anticuerpos frente al infliximab se evidenció una reducción

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de la eficacia. En pacientes con psoriasis tratados con infliximab en pauta posológica de mantenimiento en ausencia de inmunomoduladores concomitantes, aproximadamente el 28% desarrolló anticuerpos frente al infliximab.

Infecciones

En pacientes tratados con infliximab se ha observado tuberculosis, infecciones bacterianas, incluida septicemia y neumonía, fúngicas invasoras, víricas, y otras infecciones oportunistas. Algunas de estas infecciones han tenido desenlace mortal; las infecciones oportunistas notificadas con mayor frecuencia con una tasa de mortalidad > 5% son neumocistiasis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis.

En los ensayos clínicos, el 36% de los pacientes tratados con infliximab fueron tratados por infecciones en comparación con el 25% de los pacientes tratados con placebo.

En los ensayos clínicos en artritis reumatoide, la incidencia de infecciones graves, incluida neumonía, fue mayor en pacientes tratados con infliximab más metotrexato en comparación con metotrexato sólo, especialmente a dosis de 6 mg/kg o superiores.

En las notificaciones espontáneas poscomercialización, las infecciones son las reacciones adversas graves más frecuentes. Algunos de los casos han tenido un desenlace mortal. Casi el 50% de las muertes notificadas se han asociado con infección. Se han notificado casos de tuberculosis, algunas veces mortales, como tuberculosis miliar y tuberculosis con localización extrapulmonar

Malignidades y trastornos linfoproliferativos

En los ensayos clínicos con infliximab en los que se trataron 5.780 pacientes, que representan 5.494 pacientes año, se detectaron 5 casos de linfomas y 26 malignidades no linfoma, en comparación con ningún linfoma y 1 malignidad no linfoma, detectados entre los 1.600 pacientes tratados con placebo, que representan 941 pacientes año.

En el seguimiento de la seguridad a largo plazo en los ensayos clínicos con infliximab, de hasta 5 años, que representan 6.234 pacientes año (3.210 pacientes), se notificaron 5 casos de linfoma y 38 casos de malignidades no linfoma.

En la poscomercialización también se han notificado casos de malignidades, incluidos linfomas.

En un ensayo clínico exploratorio que incluía pacientes con EPOC, moderada a grave, ya fueran fumadores habituales o antiguos fumadores, se trataron 157 pacientes adultos con infliximab a dosis similares a las utilizadas en artritis reumatoide y enfermedad de Crohn. Nueve de estos pacientes desarrollaron neoplasias, incluso 1 linfoma. La mediana de duración del seguimiento fue de 0,8 años (incidencia del 5,7% [IC del 95% 2,65% - 10,6%]). Se notificó una neoplasia entre 77 pacientes control (mediana de duración del seguimiento 0,8 años; incidencia del 1,3% [IC del 95% 0,03% - 7,0%]). La mayoría de las neoplasias se desarrollaron en el pulmón o en la cabeza y en el cuello.

Un estudio de cohorte retrospectivo de base poblacional encontró una mayor incidencia de cáncer de cuello uterino en mujeres con artritis reumatoide tratadas con infliximab en comparación con pacientes que carecían de antecedentes de tratamientos biológicos o con la población en general, incluyendo las mayores de 60 años.

Además, en la poscomercialización se han notificado casos de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con infliximab que en su gran mayoría se produjeron en pacientes con enfermedad de Crohn y Colitis ulcerativa, y la mayor parte fueron varones adolescentes o adultos jóvenes.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia cardiaca

En un ensayo en Fase II para evaluar infliximab en la ICC, se observó en pacientes tratados con infliximab una mayor incidencia de mortalidad debida al empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, especialmente en aquellos tratados con la dosis más alta de 10 mg/kg (es decir, dos veces la dosis máxima aprobada). En este ensayo 150 pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva de clase III-IV según la clasificación NYHA (fracción de eyección ventricular izquierda $\leq 35\%$) fueron tratados con 3 infusiones de infliximab 5 mg/kg, 10 mg/kg o placebo durante 6 semanas. A las 38 semanas, 9 de 101 pacientes tratados con infliximab (2 a 5 mg/kg y 7 a 10 mg/kg) murieron en comparación con una muerte de entre 49 pacientes tratados con placebo.

En pacientes tratados con infliximab ha habido notificaciones poscomercialización de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, con y sin factores precipitantes identificables. También ha habido notificaciones poscomercialización de insuficiencia cardiaca de nueva aparición, incluso insuficiencia cardiaca en pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente conocida. Alguno de estos pacientes era menor de 50 años.

Trastornos hepaticos

En los ensayos clínicos, se han observado elevaciones leves o moderadas de la ALT y AST en pacientes que recibieron infliximab, sin progresión a daño hepático grave. Se han observado elevaciones de la ALT $\geq 5 \times$ Límite Superior de la Normalidad (LSN) (ver tabla 2). Se observaron elevaciones de las aminotransferasas (ALT más frecuentes que AST) en mayor porcentaje en pacientes que recibieron infliximab que, en los controles, tanto cuando se administró infliximab en monoterapia como cuando se utilizó en combinación con otros agentes inmunosupresores. La mayoría de las alteraciones de las aminotransferasas fueron pasajeras; no obstante, un pequeño número de pacientes experimentó elevaciones más prolongadas. En general, los pacientes que desarrollaron elevaciones de la ALT y AST fueron asintomáticos, y las alteraciones disminuyeron o desaparecieron, tanto ya fuera con una continuación o interrupción de infliximab, como modificando el tratamiento concomitante. Durante la farmacovigilancia, se han notificado casos de ictericia y hepatitis, algunos con características de hepatitis autoinmune, en pacientes que recibieron infliximab

Tabla 2
Proporción de pacientes con aumento de la actividad de la ALT en los ensayos clínicos

Indicación	Número de pacientes ³		Mediana del seguimiento(semanas) ⁴		$\geq 3 \times$ LSN		$\geq 5 \times$ LSN	
	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	Infliximab
Artritis reumatoide ¹	375	1.087	58,1	58,3	3,2%	3,9%	0,8%	0,9%
Enfermedad de Crohn ²	324	1.034	53,7	54,0	2,2%	4,9%	0,0%	1,5%
Enfermedad de Crohn en pediatría	N/A	139	N/A	53,0	N/A	4,4%	N/A	1,5%
Colitis ulcerativa	242	482	30,1	30,8	1,2%	2,5%	0,4%	0,6%
Colitis ulcerativa en pediatría	N/A	60	N/A	49,4	N/A	6,7%	N/A	1,7%
Indicación	Número de pacientes ³		Mediana del seguimiento (semanas) ⁴		$\geq 3 \times$ LSN		$\geq 5 \times$ LSN	
	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	Infliximab
Espondilitis anquilosante	76	275	24,1	101,9	0,0%	9,5%	0,0%	3,6%
Artritis psoriásica	98	191	18,1	39,1	0,0%	6,8%	0,0%	2,1%
Psoriasis en placa	281	1.175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1 Los pacientes placebo recibieron metotrexato mientras que los pacientes con infliximab recibieron tanto infliximab como metotrexato.

2 Los pacientes placebo en los 2 ensayos de Fase III en enfermedad de Crohn, recibieron una dosis inicial de 5 mg/kg de infliximab al inicio del ensayo y recibieron placebo en la fase de mantenimiento. Los pacientes que fueron aleatorizados en el grupo de mantenimiento de placebo y después pasaron a infliximab, se incluyeron en el grupo de infliximab en el análisis de la ALT. Los pacientes placebo en el ensayo de Fase IIIb en enfermedad de Crohn, SONIC recibieron 2,5 mg/kg/día de AZA como control activo, además de las infusiones de infliximab con placebo.

3 Número de pacientes evaluados para la ALT.

4 La mediana del seguimiento está basada en los pacientes tratados.
Anticuerpos antinucleares (ANA)/Anticuerpos anti-ADN de doble hélice (dsADN)

En los ensayos clínicos aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con infliximab que eran negativos para ANA en la visita basal, desarrollaron positividad para ANA durante el ensayo en comparación con aproximadamente una quinta parte de los pacientes tratados con placebo. Se detectaron anticuerpos anti-dsADN por primera vez en aproximadamente el 17% de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 0% de los pacientes tratados con placebo. En la última evaluación, el 57% de los pacientes tratados con infliximab permaneció positivo para anti-dsADN. Las notificaciones de lupus y tipo lupus, sin embargo, siguen siendo poco frecuentes.

Población pediátrica

Pacientes con artritis reumatoide juvenil

Se estudió infliximab en un ensayo clínico con 120 pacientes (intervalo de edad: 4-17 años) con artritis reumatoide juvenil activa a pesar de estar en tratamiento con metotrexato. Los pacientes recibieron 3 o 6 mg/kg de infliximab como pauta posológica de inducción de 3 dosis (semanas 0, 2, 6 o semanas 14, 16, 20 respectivamente) seguido de tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas, en combinación con metotrexato.

Reacciones a la infusión

Las reacciones a la infusión se produjeron en el 35% de los pacientes con artritis reumatoide juvenil que recibieron 3 mg/kg en comparación con el 17,5% de los pacientes que recibieron 6 mg/kg. En el grupo de 3 mg/kg de infliximab, 4 de 60 pacientes presentaron reacción grave a la infusión y 3 pacientes notificaron una posible reacción anafiláctica (2 de ellas figuraron entre las reacciones graves a la infusión). En el grupo de 6 mg/kg, 2 de 57 pacientes presentaron reacción grave a la infusión, uno de los cuales presentó una posible reacción anafiláctica.

Inmunogenicidad

Se desarrollaron anticuerpos frente al infliximab en el 38% de los pacientes que recibieron 3 mg/kg en comparación con el 12% de los pacientes que recibieron 6 mg/kg. Los títulos de anticuerpos fueron notablemente superiores para el grupo de 3 mg/kg en comparación con el grupo de 6 mg/kg.

Infecciones

Se produjeron infecciones en el 68% (41/60) de los niños que recibieron 3 mg/kg durante 52 semanas, en el 65% (37/57) de los niños que recibieron 6 mg/kg de infliximab durante 38 semanas y en el 47% (28/60) de los niños que recibieron placebo durante 14 semanas.



Pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn

Las siguientes reacciones adversas se notificaron más frecuentemente en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn que en pacientes adultos con enfermedad de Crohn: anemia (10,7%), sangre en heces (9,7%), leucopenia (8,7%), rubefacción (8,7%), infección vírica (7,8%), neutropenia (6,8%), fractura ósea (6,8%), infección bacteriana (5,8%) y reacción alérgica en el tracto respiratorio (5,8%). A continuación, se comentan otras consideraciones especiales.

Reacciones relacionadas con la infusión

El 17,5% de los pacientes aleatorizados experimentaron 1 o más reacciones a la infusión. No se produjeron reacciones graves a la infusión, y 2 pacientes presentaron reacciones anafilácticas no graves.

Inmunogenicidad

Se detectaron anticuerpos frente al infliximab en 3 (2,9%) pacientes pediátricos.

Infecciones

Se notificaron infecciones en el 56,3% de los pacientes aleatorizados tratados con infliximab. Las infecciones se notificaron más frecuentemente en los pacientes que recibieron infusiones cada 8 semanas que en los que recibieron infusiones cada 12 semanas (73,6% y 38,0%, respectivamente), mientras que las infecciones graves se notificaron en 3 pacientes del grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 8 semanas y en 4 pacientes del grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 12 semanas. Las infecciones notificadas más frecuentemente fueron infección del tracto respiratorio superior y faringitis, y la infección grave notificada más frecuentemente fue el absceso. Se notificaron tres casos de neumonía (1 grave) y 2 casos de herpes zóster (ninguno grave).

Pacientes pediátricos con Colitis ulcerativa

En general, las reacciones adversas notificadas en los ensayos de colitis ulcerativa en pediatría y en los ensayos de colitis ulcerativa en adultos fueron normalmente coherentes. Las reacciones adversas más frecuentes fueron infección del tracto respiratorio superior, faringitis, dolor abdominal, fiebre y cefalea. La reacción adversa más frecuente fue empeoramiento de la Colitis ulcerativa, cuya incidencia fue mayor en pacientes con una pauta posológica de administración de cada 12 semanas frente a la pauta posológica de administración de cada 8 semanas.

Reacciones relacionadas con la infusión

En total, 8 (13,3%) de 60 pacientes tratados experimentaron una o más reacciones a la infusión, con 4 de 22 (18,2%) del grupo de tratamiento de cada 8 semanas y 3 de 23 (13,0%) del grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 12 semanas. No se notificaron reacciones graves a la infusión. Todas las reacciones a la infusión fueron de intensidad leve o moderada.

Inmunogenicidad

Se detectaron anticuerpos frente al infliximab en 4 (7,7%) pacientes hasta la semana 54.

Infecciones

En un estudio clínico, se notificaron infecciones en 31 (51,7%) de 60 pacientes tratados y 22 (36,7%) requirieron tratamiento antimicrobiano oral o parenteral. El porcentaje de pacientes con infecciones en este estudio fue similar a la del estudio de la enfermedad de Crohn en pediatría, pero mayor que el porcentaje en los ensayos de Colitis ulcerativa en adultos. La incidencia general de infecciones en este estudio fue de 13/22 (59%) en el



grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 8 semanas y de 14/23 (60,9%) en el grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 12 semanas. Las infecciones del sistema respiratorio notificadas más frecuentemente fueron infección del tracto respiratorio superior (7/60 [12%]) y faringitis (5/60 [8%]). Se notificaron infecciones graves en el 12% (7/60) de todos los pacientes tratados.

En este ensayo, hubo más pacientes en el grupo de edad de 12 a 17 años que en el grupo de edad de 6 a 11 años (45/60 [75,0%] frente a 15/60 [25,0%]). Siendo el número de pacientes en cada subgrupo demasiado pequeño para sacar cualquier conclusión definitiva sobre el efecto de la edad en los acontecimientos de seguridad, hubo un porcentaje mayor de pacientes con reacciones adversas graves e interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas en el grupo de edad menor que en el grupo de edad mayor. Mientras que el porcentaje de pacientes con infecciones fue también mayor en el grupo de edad menor, en el caso de infecciones graves, los porcentajes fueron similares en los dos grupos de edad. En general, los porcentajes de reacciones adversas y reacciones a la infusión fueron similares entre los grupos de edad de 6 a 11 y de 12 a 17 años.

Experiencia poscomercialización

Las reacciones adversas graves poscomercialización y espontáneas con infliximab en la población pediátrica han incluido malignidades, entre ellas linfomas hepatoesplénicos de células T, alteraciones pasajeras en las enzimas hepáticas, síndromes tipo lupus y autoanticuerpos positivos.

Otra información sobre poblaciones especiales

Personas de edad avanzada (≥ 65 años)

En los ensayos clínicos de artritis reumatoide, la incidencia de infecciones graves fue mayor en pacientes de más de 65 años tratados con infliximab y metotrexato (11,3%) que en aquellos menores de 65 años (4,6%). En los pacientes tratados con metotrexato sólo, la incidencia de infecciones graves fue del 5,2% en pacientes mayores de 65 años en comparación al 2,7% en pacientes menores de 65 años.

Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis. Se han administrado dosis únicas de hasta 20 mg/kg sin efectos tóxicos.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

En pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, hay indicios de que el uso concomitante de metotrexato y otros inmunomoduladores reduce la formación de anticuerpos frente al infliximab y aumenta las concentraciones plasmáticas de infliximab. Sin embargo, los resultados son inciertos por limitaciones en los métodos utilizados para el análisis sérico de infliximab y anticuerpos frente al infliximab.

Los corticosteroides no parecen afectar la farmacocinética de infliximab de forma clínicamente relevante.

No se recomienda la combinación de infliximab con otros tratamientos biológicos utilizados para tratar las mismas enfermedades que infliximab, entre ellos anakinra y abatacept.

No se recomienda la administración simultánea de vacunas de microorganismos vivos con infliximab. Tampoco se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes expuestos al infliximab en el útero durante al menos 6 meses después del nacimiento.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se recomienda la administración simultánea de agentes infecciosos terapéuticos con infliximab.

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben considerar el uso de anticonceptivos adecuados para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos 6 meses después del último tratamiento con Avsola™.

Embarazo

La cifra moderada de embarazos expuestos al infliximab obtenida de forma prospectiva que resultaron en nacimiento vivo con desenlace conocido, suponen aproximadamente 1.100 expuestos durante el primer trimestre, y no indica un aumento en la tasa de malformación en el recién nacido.

De acuerdo a un estudio observacional del Norte de Europa, se observó un riesgo incrementado (OR, IC del 95%; valor p) de parto por cesárea (1,50, 1,14-1,96; p = 0,0032), nacimiento prematuro (1,48, 1,05-2,09; p = 0,024), pequeño para la edad gestacional (2,79, 1,54-5,04; p = 0,0007), y bajo peso al nacer (2,03, 1,41-2,94; p = 0,0002) en mujeres expuestas durante el embarazo al infliximab (con o sin inmunomoduladores/corticosteroides, 270 embarazos) en comparación con mujeres expuestas a inmunomoduladores y/o corticosteroides solos (6.460 embarazos). La posible contribución de la exposición al infliximab y/o la gravedad de la enfermedad subyacente en estos resultados sigue sin estar clara.

Debido a su inhibición del TNF α , la administración de infliximab durante el embarazo puede afectar a la respuesta inmunológica normal en el recién nacido. En un estudio de toxicidad sobre el desarrollo embrionario llevado a cabo en ratones, que utiliza un anticuerpo análogo que inhibe selectivamente la actividad funcional del TNF α del ratón, no hubo indicación de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad.

La experiencia clínica disponible es limitada. Infliximab sólo se debe usar durante el embarazo si es claramente necesario.

Infliximab atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de los lactantes hasta 6 meses tras el nacimiento. Tras la exposición al infliximab en el útero, los lactantes pueden tener un riesgo incrementado de infección, incluso infecciones diseminadas graves que pueden llegar a ser mortales. No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos (por ejemplo, la vacuna BCG) a los lactantes expuestos al infliximab en el útero durante al menos 6 meses tras el nacimiento. También se han notificado casos de agranulocitosis.

Lactancia

Se desconoce si infliximab se excreta en la leche materna o si se absorbe sistémicamente después de la ingestión. Como las inmunoglobulinas humanas se excretan en la leche, las mujeres no deben dar de lactar durante al menos 6 meses después del tratamiento con Avsola™.



Fertilidad

No hay datos preclínicos suficientes para sacar conclusiones sobre los efectos de infliximab en la fertilidad y en la función reproductiva general.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de infliximab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se puede producir mareo después de la administración de Avsola™.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Avsola™ se debe iniciar y supervisar por médicos calificados, con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de artritis reumatoide, enfermedades intestinales inflamatorias, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica o psoriasis. Avsola™ se debe administrar por vía intravenosa. Las infusiones de Avsola™ se deben administrar por profesionales de la salud calificados, entrenados en la detección de cualquier problema relacionado con la infusión. La velocidad de infusión debe ser lenta, con el fin de disminuir el riesgo de reacciones adversas relacionadas con la infusión, especialmente si éstas han ocurrido previamente.

Posología

Adultos (≥ 18 años)

Artritis reumatoide

3 mg/kg administrados en infusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 3 mg/kg en infusión, a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente una cada 8 semanas.

Avsola™ se debe administrar concomitantemente con metotrexato.

Los datos disponibles indican que la respuesta clínica se alcanza normalmente dentro de las 12 semanas de tratamiento. Si un paciente presenta una respuesta inadecuada o pierde respuesta después de este periodo, se puede considerar aumentar la dosis en intervalos de aproximadamente 1,5 mg/kg, hasta una dosis máxima de 7,5 mg/kg cada 8 semanas. Alternativamente, se puede considerar la administración de 3 mg/kg cada 4 semanas. Si se alcanza una respuesta adecuada, se debe mantener a los pacientes con la dosis o la frecuencia de dosis seleccionadas. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico dentro de las 12 primeras semanas de tratamiento o después del ajuste de dosis.

Enfermedad de Crohn activa, de moderada a severa

5 mg/kg administrados en una infusión intravenosa seguida de una infusión adicional de 5 mg/kg 2 semanas después de la primera infusión. Si un paciente no responde después de 2 dosis, no se debe administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. Los datos disponibles no justifican prolongar el tratamiento con infliximab, en pacientes que no respondan a las 6 semanas de la infusión inicial.

En los pacientes que presenten respuesta, las estrategias alternativas para continuar el tratamiento son:

- **Mantenimiento:** Infusión adicional de 5 mg/kg a las 6 semanas después de la dosis inicial, seguida de infusiones cada 8 semanas o
- **Readministración:** Infusión de 5 mg/kg si vuelven a aparecer los signos y síntomas de la enfermedad.



Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados de pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron la respuesta, indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con un aumento de dosis. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico después del ajuste de dosis.

Enfermedad de Crohn activa, fistulizante

5 mg/kg administrados en infusión intravenosa seguida de infusiones adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera infusión. Si un paciente no presenta respuesta después de 3 dosis, no se debe administrar ningún tratamiento adicional con infliximab.

En los pacientes que presenten respuesta, las diferentes estrategias para continuar el tratamiento son:

- Mantenimiento: Infusiones adicionales de 5 mg/kg cada 8 semanas o
- Readministración: Infusión de 5 mg/kg si vuelven a aparecer los signos y síntomas de la enfermedad, seguida de infusiones de 5 mg/kg cada 8 semanas.

Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados de pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron la respuesta, indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con un aumento de dosis. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico después del ajuste de dosis.

En la enfermedad de Crohn, la experiencia con la readministración si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer es limitada, y se carece de datos comparativos sobre el beneficio/riesgo de estrategias alternativas para el tratamiento continuado.

Colitis ulcerativa

5 mg/kg administrados en infusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en infusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera infusión, y posteriormente cada 8 semanas.

Los datos disponibles indican que la respuesta clínica se alcanza normalmente dentro de las 14 semanas de tratamiento, es decir, con tres dosis. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico dentro de este periodo de tiempo.

Espondilitis anquilosante

5 mg/kg administrados en infusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en infusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera infusión, y posteriormente cada 6 a 8 semanas. Si un paciente no responde a las 6 semanas (es decir, después de 2 dosis), no se debe administrar ningún tratamiento adicional con infliximab.

Artritis psoriásica

5 mg/kg administrados en infusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en infusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera infusión, y posteriormente cada 8 semanas.

Psoriasis

5 mg/kg administrados en infusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en infusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera infusión, y posteriormente cada 8 semanas. Si un paciente no responde después de 14 semanas (es decir, después de 4 dosis), no se debe continuar el tratamiento con infliximab.



Readministración para la enfermedad de Crohn y artritis reumatoide

Si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer, Avsola™ se puede readministrar dentro de las 16 semanas después de la última infusión. En los ensayos clínicos, han sido poco frecuentes reacciones de hipersensibilidad retardada y se han producido después de intervalos libres de infliximab menores de 1 año. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la readministración después de un intervalo libre de Avsola™ de más de 16 semanas. Esto es aplicable tanto a los pacientes con enfermedad de Crohn como a los pacientes con artritis reumatoide.

Readministración en Colitis ulcerativa

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 8 semanas.

Readministración en espondilitis anquilosante

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 6 a 8 semanas.

Readministración en artritis psoriásica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 8 semanas.

Readministración en psoriasis

La experiencia limitada en la readministración con una dosis única de Avsola™ en psoriasis después de un intervalo de 20 semanas, indica una eficacia reducida y una mayor incidencia de reacciones a la infusión, de leves a moderadas, cuando se compara con la pauta posológica de inducción inicial.

La experiencia limitada en la readministración con una nueva pauta posológica de inducción tras una exacerbación de la enfermedad, indica una mayor incidencia de reacciones a la infusión, algunas de ellas serias, cuando se compara con el tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas.

Readministración para todas las indicaciones

Cuando se interrumpa el tratamiento de mantenimiento, y haya necesidad de la readministración, no se recomienda la utilización de una nueva pauta posológica de inducción. En esta situación, Avsola™ se debe iniciar de nuevo como una dosis única seguida de las recomendaciones para las dosis de mantenimiento descritas anteriormente.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No se han realizado ensayos específicos con infliximab en pacientes de edad avanzada. En los ensayos clínicos, no se han observado diferencias importantes relacionadas con la edad en el aclaramiento o en el volumen de distribución. No se requiere un ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal y/o insuficiencia hepática

Infliximab no se ha estudiado en esta población de pacientes, por lo que no se puede hacer una recomendación posológica.

Población pediátrica

Enfermedad de Crohn (6 a 17 años)

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



5 mg/kg administrados en infusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en infusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera infusión, y posteriormente cada 8 semanas. Los datos disponibles no justifican un tratamiento posterior con infliximab en niños y adolescentes que no hayan respondido en las primeras 10 semanas de tratamiento.

Algunos pacientes pueden requerir un intervalo de dosificación más corto para mantener el beneficio clínico, mientras que para otros pacientes puede ser suficiente un intervalo de dosificación más largo. Los pacientes a quienes se les ha reducido el intervalo de dosificación a menos de 8 semanas pueden tener un mayor riesgo de reacciones adversas. Se debe considerar detenidamente continuar el tratamiento con un intervalo de dosificación reducido en aquellos pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico adicional después de un cambio en el intervalo de dosificación.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de infliximab en niños menores de 6 años con enfermedad de Crohn. Los datos farmacocinéticos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica en niños menores de 6 años.

Colitis ulcerativa (6 a 17 años)

5 mg/kg administrados en infusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en infusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera infusión, y posteriormente cada 8 semanas. Los datos disponibles no justifican un tratamiento posterior con infliximab en pacientes pediátricos que no hayan respondido en las primeras 8 semanas de tratamiento.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de infliximab en niños menores de 6 años con Colitis ulcerativa. No se puede hacer una recomendación posológica en niños menores de 6 años.

Psoriasis

No se ha establecido la seguridad y eficacia de infliximab en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para la indicación de psoriasis. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante

No se ha establecido la seguridad y eficacia de infliximab en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para las indicaciones de artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. Los datos actualmente disponibles no permiten hacer una recomendación posológica.

Artritis reumatoide juvenil

No se ha establecido la seguridad y eficacia de infliximab en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para la indicación de artritis reumatoide juvenil. No se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Avsola™ se debe administrar por vía intravenosa durante un periodo de 2 horas. A todos los pacientes a los que se les administre Avsola™ se les mantendrá en observación durante al menos 1-2 horas después de la infusión debido a las reacciones agudas relacionadas con la infusión. Debe estar disponible un equipo de emergencia, que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial. Con el fin de disminuir el riesgo de aparición de reacciones relacionadas con la infusión, se puede tratar previamente a los pacientes, por ejemplo, con un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol y se puede disminuir la velocidad de infusión, especialmente si se han producido previamente reacciones relacionadas con la infusión.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infusiones de duración reducida para las indicaciones en adultos

En pacientes adultos, seleccionados cuidadosamente, que han tolerado al menos 3 infusiones iniciales de 2 horas de Avsola™ (fase de inducción) y que están recibiendo tratamiento de mantenimiento, se puede considerar la administración de infusiones posteriores durante un periodo no inferior a 1 hora.

Si se produce una reacción a la infusión asociada a una infusión de duración reducida, se debe considerar para futuras infusiones una velocidad de infusión más lenta, si se continúa el tratamiento. No se han estudiado infusiones de duración reducida con dosis > 6 mg/kg.

Precauciones especiales de almacenamiento

Conservar en un refrigerador (entre 2°C y 8°C).

Avsola™ se puede conservar a temperaturas de hasta un máximo de 25 °C durante un único periodo de hasta 6 meses, pero sin sobrepasar la fecha de vencimiento inicial. La nueva fecha de vencimiento se debe escribir en la caja. Una vez que se ha extraído del almacenamiento refrigerado, Avsola™ no se debe retornar al refrigerador.

Tras la reconstitución y dilución:

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de la solución diluida hasta 28 días a 2°C – 8 °C y durante 24 horas adicionales a 25 °C, una vez fuera de la refrigeración. Desde el punto de vista microbiológico, la solución para infusión se debe administrar inmediatamente, los tiempos y las condiciones de almacenamiento antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser más de 24 horas a 2°C – 8°C, a menos que la reconstitución/dilución se haya llevado a cabo en condiciones asépticas controladas y validadas.

Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio Tipo 1 con tapón de goma y cierre de aluminio protegido por una tapa de plástico, conteniendo 100 mg de infliximab.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

1. Calcular la dosis y el número de viales de Avsola™ necesarios. Cada vial de Avsola™ contiene 100 mg de infliximab. Calcular el volumen total de solución reconstituida de Avsola™ necesaria.
2. En condiciones asépticas, reconstituir cada vial de Avsola™ con 10 mL de agua para preparaciones inyectables, utilizando una jeringa equipada con una aguja de calibre 21 (0,8 mm) o menor. Retirar la tapa del vial y limpiar la parte superior con una torunda de algodón empapada en alcohol al 70%. Insertar la aguja de la jeringa en el vial en el centro del tapón de goma y dirigir el agua para preparaciones inyectables hacia la pared de vidrio del vial. Remover con suavidad la solución girando el vial para disolver el polvo liofilizado. Evitar la agitación prolongada o vigorosa. NO AGITAR. No es raro que durante la reconstitución se forme espuma en la solución. Dejar reposar la solución reconstituida durante 5 minutos. Comprobar que la solución es de incolora a amarillo claro y opalescente. En la solución pueden aparecer unas pocas partículas finas translúcidas, ya que infliximab es una proteína. No utilizar si la solución presenta partículas opacas, alteración del color u otras partículas extrañas.
3. Diluir el volumen total de dosis de solución reconstituida de Avsola™ hasta 250 mL con solución para infusión 9 mg/mL (0,9%) de cloruro sódico. No diluir la solución reconstituida de Avsola™ con ningún otro diluyente. La dilución se puede realizar extrayendo del frasco de vidrio o de la bolsa de infusión de 250 mL un volumen de la solución para infusión 9 mg/mL (0,9%) de cloruro sódico igual al volumen de Avsola™ reconstituido. Añadir lentamente el volumen total de solución reconstituida de Avsola™ al

Acta No. 15 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



frasco o bolsa de infusión de 250 mL. Mezclar suavemente. Para volúmenes superiores a 250 mL, usar una bolsa de infusión más grande (por ejemplo, 500 mL, 1.000 mL) o usar varias bolsas de infusión de 250 mL para asegurar que la concentración de la solución para infusión no supere los 4 mg/mL. Si tras la reconstitución y dilución se almacena refrigerada, se debe dejar atemperar la solución para infusión a temperatura ambiente a 25 °C durante 3 horas antes de la Etapa 4 (infusión). El almacenamiento más allá de las 24 horas a 2 °C – 8 °C se aplica solo a la preparación de Avsola™ en la bolsa de infusión.

4. Administrar la solución para infusión durante un periodo no inferior al tiempo de infusión recomendado. Usar sólo un equipo para infusión con un filtro de entrada de baja afinidad a proteínas, no pirogénico y estéril (tamaño del poro 1,2 micrómetros o menor). Dado que no incluye conservantes, se recomienda que la administración de la solución para infusión se inicie lo antes posible y dentro de las 3 horas de la reconstitución y dilución. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser más de 24 horas a 2 °C – 8 °C, a menos que la reconstitución/dilución se haya llevado a cabo en condiciones asépticas controladas y validadas. No conservar ninguna porción no utilizada de solución para infusión para su reutilización.

5. No se han realizado estudios de compatibilidad física bioquímica para evaluar la administración conjunta de Avsola™ con otros agentes. No perfundir Avsola™ concomitantemente con otros agentes en la misma línea intravenosa.

6. Antes de su administración, inspeccionar visualmente Avsola™ en cuanto a partículas o alteración del color. No utilizar si se observan partículas opacas visibles, alteración del color o partículas extrañas.

7. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

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. 2020002309 emitido mediante Acta No. 15 de 2019 numeral 3.2.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.2.1, 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 100 mg de Infliximab

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para infusión.

Indicaciones:

Enfermedad de Crohn

Control de los síntomas y signos de la enfermedad de Crohn de moderada a severa, en pacientes adultos que responden en forma inadecuada a los tratamientos convencionales y en la enfermedad de Crohn fistulizante.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Avsola™ está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa severa, en niños y adolescentes entre 6 y 17 años de edad, quienes no han respondido a terapia convencional incluyendo un corticoide, un inmunomodulador y terapia nutricional primaria; quienes son intolerantes o tienen contraindicaciones para tales terapias. Infliximab ha sido estudiado solamente en combinación con terapia inmunosupresora convencional.

Colitis Ulcerativa

Avsola™ está indicado en el tratamiento de la colitis ulcerativa activa, incluyendo la inducción y mantenimiento de la remisión clínica, la inducción y mantenimiento de la cicatrización de la mucosa y la reducción o retiro de los corticosteroides, en pacientes que presentan una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Avsola™ está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa severa, en pacientes pediátricos entre 6 y 17 años de edad, quienes han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional incluyendo corticoides y 6-mercaptopurina o Azatioprina, o quienes son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para tales terapias.

Medicamento alternativo para el manejo de la artritis reumatoidea, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, psoriasis moderada a severa: medicamento de segunda línea en pacientes con psoriasis moderada a severa.

Contraindicaciones:

Avsola™ no debe administrarse a pacientes con sensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del producto o a proteínas murinas.

Avsola™ está contraindicado en pacientes con infecciones severas como tuberculosis, sepsis, abscesos e infecciones por gérmenes oportunistas.

Avsola™ está contraindicado en pacientes con falla cardíaca moderada o severa (NYHA clase III/IV). En pacientes con falla cardíaca moderada a severa (NYHA clase III/IV) el tratamiento con **Avsola™** a dosis de 10 mg/Kg de peso está asociado con una incidencia aumentada de muerte y hospitalización debido al empeoramiento de la falla cardíaca.

Pacientes menores de 6 años. Embarazo y lactancia. Se ha observado reactivación de hepatitis B.

Precauciones y advertencias:

Uso de especialista

Reacciones a la infusión e hipersensibilidad

Infliximab se ha asociado con reacciones agudas relacionadas con la infusión, que incluyen shock anafiláctico y reacciones de hipersensibilidad retardada.

Pueden aparecer reacciones agudas a la infusión, entre ellas reacciones anafilácticas durante la infusión (en segundos) o a las pocas horas después de la infusión. Si se producen reacciones agudas a la infusión, se debe interrumpir inmediatamente. Debe estar disponible un equipo de emergencia, que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial. Los pacientes pueden ser tratados previamente con, por ejemplo, un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol para prevenir efectos leves y pasajeros.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se pueden desarrollar anticuerpos frente al infliximab y se ha asociado con un aumento en la frecuencia de las reacciones a la infusión. Un bajo porcentaje de reacciones a la infusión fueron reacciones alérgicas graves. También se ha observado una asociación entre el desarrollo de anticuerpos frente al infliximab y una reducción de la duración de la respuesta. La administración concomitante de inmunomoduladores se ha asociado con una menor incidencia de anticuerpos frente al infliximab y una reducción en la frecuencia de reacciones a la infusión. El efecto del tratamiento inmunomodulador concomitante fue más profundo en pacientes tratados episódicamente que en pacientes en tratamiento de mantenimiento. Los pacientes que interrumpen los inmunosupresores antes de o durante el tratamiento con infliximab tienen mayor riesgo de desarrollar estos anticuerpos. Los anticuerpos frente al infliximab no pueden ser detectados siempre en las muestras de suero. Si se producen reacciones graves, se debe administrar tratamiento sintomático y no se deben administrar infusiones posteriores de Avsola™.

En los ensayos clínicos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad retardada. Los datos disponibles indican un riesgo incrementado de hipersensibilidad retardada a medida que aumenta el intervalo libre de infliximab. Se debe aconsejar a los pacientes que consulten a un médico de inmediato si experimentan cualquier reacción adversa retardada. Si los pacientes se vuelven a tratar después de un periodo prolongado, se deben controlar estrechamente en cuanto a signos y síntomas de hipersensibilidad retardada.

Infecciones:

Antes, durante y después del tratamiento con Avsola™, se debe controlar estrechamente a los pacientes en relación a la aparición de infecciones, entre ellas tuberculosis. Dado que la eliminación de infliximab puede tardar hasta seis meses, se debe continuar el control a lo largo de este periodo. Si un paciente desarrolla una infección grave o septicemia no se le debe administrar tratamiento posterior con Avsola™.

Se debe tener precaución al considerar la utilización de Avsola™ en pacientes con infección crónica o antecedentes de infecciones recurrentes, entre ellas el tratamiento inmunosupresor concomitante.

Según sea necesario, se debe aconsejar a los pacientes que eviten la exposición a posibles factores de riesgo de infección.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmunitaria celular. Los datos experimentales muestran que TNF α es esencial para la eliminación de infecciones intracelulares. La experiencia clínica muestra que en algunos pacientes tratados con infliximab están comprometidas las defensas del paciente frente a la infección.

Se debe tener en cuenta que la supresión de TNF α puede enmascarar síntomas de infección, como fiebre. La detección precoz de cuadros clínicos atípicos de infecciones graves y de cuadros clínicos típicos de infecciones raras e inusuales, es esencial para minimizar retrasos en el diagnóstico y tratamiento.

Los pacientes que estén utilizando antagonistas del TNF α son más sensibles a padecer infecciones graves.

Se ha observado tuberculosis, infecciones bacterianas, entre ellas septicemia y neumonía, fúngicas invasoras, víricas, y otras infecciones oportunistas en pacientes tratados con infliximab. Algunas de estas infecciones han sido mortales; las infecciones oportunistas notificadas con mayor frecuencia con una tasa de mortalidad > 5% incluyen neumocistiasis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aquellos pacientes que desarrollen una nueva infección cuando están en tratamiento con Avsola™, se deben controlar estrechamente y someterse a una evaluación diagnóstica completa. Si un paciente desarrolla una nueva infección grave o septicemia, se debe suspender la administración de Avsola™ e iniciarse el tratamiento antimicrobiano o antifúngico adecuado hasta que la infección esté controlada.

Tuberculosis:

Se ha notificado tuberculosis activa en pacientes que recibieron infliximab. Se ha observado que en la mayoría de estas notificaciones la tuberculosis fue extrapulmonar, presentándose como enfermedad local o diseminada.

Antes de iniciar el tratamiento con Avsola™, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia tanto de tuberculosis activa como inactiva (“latente”). Esta evaluación debe incluir una anamnesis detallada con antecedentes personales de tuberculosis o posible contacto previo con la enfermedad y tratamiento inmunosupresor previo y/o actual. Se deben realizar en todos los pacientes pruebas de diagnóstico adecuadas (por ejemplo, prueba cutánea de la tuberculina, radiografía de tórax, y/o Determinación de la Liberación de Interferón Gamma), (se pueden aplicar recomendaciones locales). Se recomienda anotar en la tarjeta de información para el paciente la realización de estas pruebas. Se recuerda a los médicos el riesgo de resultados falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos.

Si se diagnostica tuberculosis activa, no se debe iniciar el tratamiento con Avsola™.

Si se sospecha tuberculosis latente, se debe consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de tuberculosis. En todas las situaciones que se describen a continuación, se debe considerar con especial cuidado la relación beneficio/riesgo del tratamiento con Avsola™.

Si se diagnostica tuberculosis inactiva (“latente”), se debe iniciar un tratamiento para la tuberculosis latente con tratamiento frente a la tuberculosis antes de iniciar Avsola™, y de acuerdo con las recomendaciones locales.

Se debe considerar el tratamiento frente a la tuberculosis antes del inicio de Avsola™ en pacientes que presentan varios o factores de riesgo importantes de tuberculosis y tienen una prueba negativa para tuberculosis latente.

Se debe considerar también la utilización del tratamiento frente a la tuberculosis antes del inicio de Avsola™ en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se puede confirmar un curso adecuado del tratamiento.

Se han notificado algunos casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con infliximab durante y después del tratamiento para la tuberculosis latente.

Se debe informar a todos los pacientes que consulten con su médico si aparecieran signos/síntomas indicativos de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula) durante o después del tratamiento con Avsola™.

Infecciones fúngicas invasoras

En los pacientes tratados con infliximab, se debe sospechar una infección fúngica invasora como aspergilosis, candidiasis, neumocistiasis, histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis ante la aparición de una enfermedad sistémica grave, y se debe consultar a un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones fúngicas invasoras en una fase temprana de la

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



exploración de estos pacientes. Las infecciones fúngicas invasoras se pueden presentar diseminadas más que en forma localizada, y las pruebas antígenos y anticuerpos pueden ser negativas en algunos pacientes con una infección activa. Se debe considerar el tratamiento empírico antifúngico adecuado al mismo tiempo que se realiza el diagnóstico, teniendo en cuenta tanto el riesgo de una infección fúngica grave como los riesgos de un tratamiento antifúngico.

En el caso de pacientes que hayan residido o viajado a regiones donde las infecciones fúngicas invasoras, como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, son endémicas, se deben evaluar detenidamente los riesgos y los beneficios del tratamiento con Avsola™ antes de iniciar dicho tratamiento.

Enfermedad de Crohn fistulizante

Los pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante, con fístulas supurativas agudas, no deben iniciar el tratamiento con Avsola™ hasta que se haya eliminado la fuente de la posible infección, concretamente el absceso.

Reactivación de la hepatitis B (VHB)

Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes que recibieron un antagonista del TNF, entre ellos infliximab, y que son portadores crónicos de este virus. Algunos casos tuvieron desenlace mortal.

Los pacientes se deben hacer la prueba de infección por VHB antes de iniciar el tratamiento con Avsola™. En aquellos pacientes que den positivo a la prueba de infección por VHB, se recomienda la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. Los portadores del VHB que precisen tratamiento con Avsola™ se deben controlar estrechamente en cuanto a signos y síntomas de infección activa por VHB durante el tratamiento, y durante varios meses después de finalizado el tratamiento. No se dispone de datos suficientes sobre el tratamiento de pacientes portadores de VHB con tratamiento antiviral conjuntamente con antagonistas del TNF para evitar la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe interrumpir Avsola™ e iniciar tratamiento antiviral eficaz con un tratamiento de soporte adecuado.

Trastornos hepatobiliares

Durante la experiencia poscomercialización de infliximab, se han observado casos de ictericia y de hepatitis no infecciosa, algunos con características de hepatitis autoinmune. Se han producido casos aislados de insuficiencia hepática que resultaron en trasplante hepático o muerte. Los pacientes con signos o síntomas de disfunción hepática se deben evaluar en cuanto a evidencia de daño hepático. Si se desarrolla ictericia y/o elevaciones de la ALT ≥ 5 veces el límite superior de la normalidad, se debe interrumpir Avsola™, y se debe realizar una investigación exhaustiva de la alteración.

Administración concomitante de inhibidor del TNF-alfa y anakinra

Se observaron infecciones graves y neutropenia en los ensayos clínicos con el uso concomitante de anakinra y otro antagonista del TNF α , etanercept, sin beneficio clínico añadido en comparación con etanercept solo. Debido a la naturaleza de las reacciones adversas observadas con la combinación del tratamiento de etanercept y anakinra, pueden aparecer toxicidades similares también con la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF α . Por lo tanto, no se recomienda la combinación de infliximab y anakinra.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Administración concomitante de inhibidor del TNF-alfa y abatacept

En los ensayos clínicos, la administración concomitante de antagonistas del TNF y abatacept se ha asociado con un riesgo incrementado de infecciones, entre ellas infecciones graves, en comparación con los antagonistas del TNF en monoterapia, sin incremento en el beneficio clínico. No se recomienda la combinación de infliximab y abatacept.

Administración concomitante con otros tratamientos biológicos:

No hay información suficiente en relación al uso concomitante de infliximab con otros tratamientos biológicos utilizados para tratar las mismas enfermedades que infliximab. No se recomienda el uso concomitante de infliximab con estos medicamentos biológicos debido a la posibilidad de un riesgo incrementado de infección y otras posibles interacciones farmacológicas.

Cambio entre terapias biológicas

Se debe tener cuidado y los pacientes deben seguir siendo monitorizados cuando se cambia de un medicamento biológico a otro, ya que la superposición de la actividad biológica puede aumentar todavía más el riesgo de reacciones adversas, incluida la infección.

Vacunas:

Se recomienda que los pacientes lleven al día, siempre que sea posible, todas las vacunas correspondientes al calendario de vacunación actual antes de iniciar el tratamiento con Avsola™. Los pacientes tratados con infliximab pueden recibir de forma concomitante vacunas, excepto vacunas de microorganismos vivos.

Estudios de la literatura publicada en diversas indicaciones (por ejemplo, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Crohn) indican que las vacunas de microorganismos inactivados recibidas durante el tratamiento con tratamientos anti-TNF, incluido infliximab, pueden provocar una respuesta inmune menor que en pacientes que no reciben tratamiento anti-TNF.

Vacunas de microorganismos vivos/agentes infecciosos terapéuticos

En pacientes que están recibiendo tratamiento anti-TNF, los datos disponibles sobre la respuesta a la vacunación con vacunas de microorganismos vivos o sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismos vivos, son limitados. El uso de vacunas de microorganismos vivos puede producir infecciones, incluyendo infecciones diseminadas. No se recomienda la administración concomitante de vacunas de microorganismos vivos con infliximab.

En lactantes expuestos a infliximab en el útero se ha notificado desenlace mortal, debido a la infección diseminada por Bacillus Calmette-Guérin (BCG), tras la administración de la vacuna BCG después del nacimiento. Se recomienda un periodo de espera de al menos seis meses después del nacimiento antes de la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes expuestos a infliximab en el útero.

Otros usos de los agentes infecciosos terapéuticos como bacterias vivas atenuadas (por ejemplo, la instilación en vejiga de BCG para el tratamiento del cáncer) pueden producir infecciones, incluso diseminadas. No se recomienda la administración concomitante de agentes infecciosos terapéuticos con infliximab.



Procesos autoinmunes:

La deficiencia relativa del $TNF\alpha$ que causa el tratamiento anti-TNF puede dar como resultado el inicio de un proceso autoinmune. Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome tipo lupus después del tratamiento con Avsola™ y es positivo para anticuerpos frente ADN de doble hélice, no se debe administrar un tratamiento posterior con Avsola™.

Trastornos neurológicos:

El uso de antagonistas del TNF, entre ellos infliximab, ha sido asociado con casos de nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, entre ellos esclerosis múltiple, y trastornos desmielinizantes periféricos, entre ellos síndrome de Guillain-Barré. En pacientes con trastornos desmielinizantes preexistentes o de reciente aparición, se deben considerar detenidamente los beneficios y riesgos del tratamiento con un anti-TNF antes del inicio del tratamiento con Avsola™. Si estos trastornos se desarrollan se debe considerar la interrupción del tratamiento con Avsola™.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos:

En los ensayos clínicos controlados de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias, incluyendo linfoma, entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con los pacientes control. Durante los ensayos clínicos de infliximab en todas las indicaciones aprobadas, la incidencia de linfoma en pacientes tratados con infliximab fue superior a la esperada en la población general, pero la aparición de linfoma fue rara. Durante la poscomercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Existe un riesgo basal incrementado de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria de larga evolución y de alta actividad, lo que complica la estimación del riesgo.

En un ensayo clínico exploratorio en el cual se evaluaba el uso de infliximab en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a grave, se notificaron más neoplasias en los pacientes tratados con infliximab en comparación con los pacientes control. Todos los pacientes tenían antecedentes de tabaquismo importante. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento de pacientes con riesgo incrementado de neoplasia por tabaquismo importante.

Con los conocimientos actuales, no se puede excluir un riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento con antagonistas del TNF en pacientes con antecedentes de neoplasia o cuando se considere la continuidad del tratamiento en pacientes que desarrollen una neoplasia.

También se debe tener precaución en pacientes con psoriasis y con anamnesis de tratamiento inmunosupresor amplio o tratamiento prolongado con PUVA.

Durante la poscomercialización se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio del tratamiento ≤ 18 años), incluyendo infliximab. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos correspondían a distintas neoplasias, entre ellas neoplasias raras, normalmente asociadas con inmunosupresión. No se puede excluir el riesgo de desarrollo de neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

Durante la poscomercialización se han notificado casos de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL) en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



infiximab. Este tipo raro de linfoma de células T, tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y habitualmente mortal. Casi todos los pacientes habían recibido un tratamiento con AZA o 6-MP concomitante con o inmediatamente antes de un antagonista del TNF. La gran mayoría de los casos con infiximab se han producido en pacientes con enfermedad de Crohn o Colitis ulcerativa y la mayor parte se notificaron en varones adolescentes o adultos jóvenes. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP e infiximab se debe considerar detenidamente. El riesgo de desarrollo de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con infiximab no se puede excluir.

Se ha notificado melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido infiximab. Se recomienda exámenes periódicos de piel, especialmente en pacientes con factores de riesgo de cáncer de piel.

Un estudio de cohorte retrospectivo de base poblacional, utilizando datos de registros de salud nacional suecos, encontró una incidencia mayor de cáncer de cuello uterino en mujeres con artritis reumatoide tratadas con infiximab en comparación con pacientes que carecían de antecedentes de tratamientos biológicos o con la población en general, incluyendo aquellas mayores de 60 años. Se debe continuar el reconocimiento periódico en las mujeres tratadas con Avsola™, incluso en las mayores de 60 años.

Todos los pacientes con Colitis ulcerativa que presentan un riesgo incrementado de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con Colitis ulcerativa de larga evolución o colangitis esclerosante primaria), o que han presentado antecedentes previos de displasia o carcinoma de colon, se deben someter a una revisión a intervalos regulares para el diagnóstico de displasia, antes del tratamiento y a lo largo del curso de su enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias según recomendaciones locales. Los datos actuales no indican que el tratamiento con infiximab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon.

Como no se ha establecido la posibilidad de riesgo incrementado de desarrollar cáncer en pacientes con displasia de nuevo diagnóstico tratados con infiximab, el médico debe considerar detenidamente el riesgo y los beneficios de continuar el tratamiento de los pacientes de forma individualizada.

Insuficiencia cardiaca

Infiximab se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca leve (clase I/II según la clasificación NYHA). Los pacientes se deben controlar estrechamente y no se debe continuar el tratamiento con Avsola™ en pacientes que desarrollen síntomas nuevos o empeoramiento de la insuficiencia cardiaca.

Reacciones hematológicas:

Se han notificado casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia en pacientes que recibieron antagonistas del TNF, incluido infiximab. Se debe aconsejar a todos los pacientes que busquen atención médica de inmediato si desarrollan signos y síntomas que indiquen discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, equimosis, hemorragia, palidez). Se debe considerar interrumpir el tratamiento con Avsola™ en pacientes en los cuales se confirmen alteraciones hematológicas significativas.

Otros:

La experiencia sobre la seguridad del tratamiento con infiximab en pacientes que se han sometido a intervenciones quirúrgicas, incluyendo artroplastia, es limitada. Si se planea una intervención quirúrgica se debe tener en cuenta la larga semivida

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de infliximab. El paciente que requiera tratamiento quirúrgico durante el tratamiento con Avsola™ se debe controlar estrechamente en cuanto a infecciones, y se deben tomar las medidas adecuadas.

La falta de respuesta al tratamiento para la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de una estenosis fibrótica establecida, que puede requerir tratamiento quirúrgico. No hay evidencia que indique que infliximab empeore o provoque estenosis fibróticas.

Poblaciones especiales:

Personas de edad avanzada

La incidencia de infecciones graves en pacientes de más de 65 años tratados con infliximab fue mayor que en aquellos pacientes menores de 65 años, algunos con un desenlace mortal. Se debe prestar especial atención al riesgo de infección al tratar personas de edad avanzada.

Población pediátrica

Infecciones

En los ensayos clínicos, las infecciones se han notificado en un mayor porcentaje en pacientes pediátricos en comparación con pacientes adultos.

Vacunas

Se recomienda que los pacientes pediátricos lleven al día, siempre que sea posible, todas las vacunas correspondientes al calendario de vacunación actual antes de iniciar el tratamiento con Avsola™. Los pacientes pediátricos tratados con infliximab pueden recibir de forma concomitante vacunas, excepto vacunas de microorganismos vivos.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Durante la poscomercialización se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio del tratamiento \leq 18 años), incluyendo infliximab. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos correspondían a distintas neoplasias, como neoplasias raras, normalmente asociadas con inmunosupresión. No se puede excluir el riesgo de desarrollo de neoplasias en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Durante la poscomercialización se han notificado casos de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con antagonistas del TNF, entre ellos infliximab. Este tipo raro de linfoma de células T, tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y habitualmente mortal. Casi todos los pacientes habían recibido un tratamiento con AZA o 6-MP concomitante con o inmediatamente antes de un antagonista del TNF. La gran mayoría de los casos con infliximab se han producido en pacientes con enfermedad de Crohn o Colitis ulcerativa y la mayor parte se notificaron en varones adolescentes o adultos jóvenes. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP con infliximab se debe considerar detenidamente. El riesgo de desarrollo de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con infliximab no se puede excluir.

Contenido de sodio

Avsola™ contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “libre de sodio”. Sin embargo, Avsola™ se diluye en solución para

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



infusión 9 mg/mL (0,9%) de cloruro sódico, lo que se debe tener en cuenta en pacientes con dietas controladas en sodio.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos de infliximab, la reacción adversa al medicamento (RAM) notificada más frecuente, fue la infección del tracto respiratorio superior, que se produjo en el 25,3% de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 16,5% de los pacientes control. Las RAM más graves asociadas con el uso de antagonistas del TNF notificadas con infliximab, son reactivación del VHB, ICC (insuficiencia cardíaca congestiva), infecciones graves (como septicemia, infecciones oportunistas y tuberculosis), enfermedad del suero (reacciones de hipersensibilidad retardada), reacciones hematológicas, lupus eritematoso sistémico/síndrome tipo lupus, trastornos desmielinizantes, trastornos hepatobiliares, linfomas, linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL), leucemia, carcinoma de células de Merkel, melanoma, neoplasias pediátricas, sarcoidosis/reacción tipo sarcoidosis, absceso intestinal o perianal (en la enfermedad de Crohn), y reacciones graves a la infusión.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se enumeran las RAM de acuerdo a los resultados de los ensayos clínicos, así como las notificadas durante la experiencia poscomercialización, algunas de ellas con desenlace mortal. En el sistema de clasificación por órganos, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: 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 enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Tabla 1

Reacciones adversas en los ensayos clínicos y a partir de la experiencia poscomercialización

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes:	Infección vírica (por ejemplo, influenza, infección por virus herpes).
Frecuentes:	Infecciones bacterianas (por ejemplo, septicemia, celulitis, abscesos).
Poco frecuentes:	Tuberculosis, infecciones fúngicas (por ejemplo, candidiasis, onicomicosis).



Raras: Meningitis, infecciones oportunistas (como infecciones fúngicas invasoras [neumocistiasis, histoplasmosis, aspergilosis, coccidioidomicosis, criptococosis, blastomicosis], infecciones bacterianas [micobacterianas atípicas, listeriosis, salmonelosis], e infecciones víricas [citomegalovirus]), infecciones parasitarias, reactivación de la hepatitis B.

Frecuencia no conocida: Infección posvacunal (después de la exposición al infliximab en el útero)*.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluso quistes y pólipos)

Raras: Linfoma, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, leucemia, melanoma, cáncer de cuello uterino.

Frecuencia no conocida: Linfoma hepatoesplénico de células T (principalmente en varones adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad de Crohn o Colitis ulcerativa), carcinoma de células de Merkel.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Neutropenia, leucopenia, anemia, linfadenopatía.

Poco frecuentes: Trombocitopenia, linfopenia, linfocitosis.

Raras: Agranulocitosis (incluyendo lactantes expuestos al infliximab en el útero), púrpura trombocitopénica trombótica, pancitopenia, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: Síntomas respiratorios alérgicos.

Poco frecuentes: Reacción anafiláctica, síndrome tipo lupus, enfermedad del suero o reacción tipo enfermedad del suero.

Raras: Shock anafiláctico, vasculitis, reacción tipo sarcoidosis.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Depresión, insomnio.

Poco frecuentes: Amnesia, agitación, confusión, somnolencia, nerviosismo.

Raras: Apatía.

Trastornos del sistema nervioso

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy frecuentes:	Cefalea.
Frecuentes:	Vértigo, mareo, hipoestesia, parestesia.
Poco frecuentes:	Crisis convulsivas, neuropatía.
Raras:	Mielitis transversa, enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central (enfermedad tipo esclerosis múltiple y neuritis óptica), enfermedades desmielinizantes periféricas (como síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y neuropatía motora multifocal).
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Conjuntivitis.
Poco frecuentes:	Queratitis, edema periorbital, orzuelo.
Raras:	Endoftalmitis.
Frecuencia no conocida:	Pérdida visual transitoria producida durante o en las 2 horas de infusión.
Trastornos cardíacos	
Frecuentes:	Taquicardia, palpitación.
Poco frecuentes:	Insuficiencia cardíaca (nueva aparición o empeoramiento), arritmia, síncope, bradicardia.
Raras:	Cianosis, derrame pericárdico.
Frecuencia no conocida:	Isquemia de miocardio/infarto de miocardio.
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hipotensión, hipertensión, equimosis, sofocos, rubefacción.
Poco frecuentes:	Isquemia periférica, tromboflebitis, hematoma.
Raras:	Insuficiencia circulatoria, petequias, vasoespasmo.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes:	Infección del tracto respiratorio superior, sinusitis.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuentes:	Infección del tracto respiratorio inferior (por ejemplo, bronquitis, neumonía), disnea, epistaxis.
Poco frecuentes:	Edema pulmonar, broncoespasmo, pleuresía, derrame pleural.
Raras:	Enfermedad pulmonar intersticial (tal como enfermedad de progresión rápida, fibrosis pulmonar y neumonitis).

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes:	Dolor abdominal, náuseas.
Frecuentes:	Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dispepsia, reflujo gastroesofágico, estreñimiento.
Poco frecuentes:	Perforación intestinal, estenosis intestinal, diverticulitis, pancreatitis, queilitis.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes:	Función hepática anormal, transaminasas elevadas.
Poco frecuentes:	Hepatitis, daño hepatocelular, colecistitis.
Raras:	Hepatitis autoinmune, ictericia.
Frecuencia no conocida:	Insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes:	Nueva aparición o empeoramiento de psoriasis, incluyendo psoriasis pustular (principalmente palmar y plantar), urticaria, erupción, prurito, hiperhidrosis, piel seca, dermatitis fúngica, eczema, alopecia.
Poco frecuentes:	Erupción ampollosa, seborrea, rosácea, papiloma de piel, hiperqueratosis, pigmentación anormal de la piel.
Raras:	Necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme, furunculosis, dermatosis bullosa linear mediada por IgA (LABD), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), reacciones liquenoides.
Frecuencia no conocida:	Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes:	Artralgias, mialgia, dolor de espalda.
--------------------	---

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes:	Infección del tracto urinario.
Poco frecuentes:	Pielonefritis.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes:	Vaginitis.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Reacción relacionada con la infusión, dolor.
Frecuentes:	Dolor torácico, fatiga, fiebre, reacción en la zona de inyección, escalofrío, edema.
Poco frecuentes:	Alteración de la cicatrización.
Raras:	Lesión granulomatosa.
Exploraciones complementarias	
Poco frecuentes:	Autoanticuerpos positivos.
Raras:	Factor del complemento anormal.

* incluyendo tuberculosis bovina (infección diseminada por BCG),

Reacciones relacionadas con la infusión

En los ensayos clínicos se definió una reacción relacionada con la infusión como cualquier reacción adversa que se produzca durante una infusión o en 1 hora después de una infusión. En los ensayos clínicos en Fase III de infliximab, el 18% de los pacientes tratados con infliximab, en comparación con el 5% de los pacientes tratados con placebo, experimentaron una reacción relacionada con la infusión. En general, un porcentaje mayor de pacientes que recibieron infliximab en monoterapia experimentaron una reacción relacionada con la infusión en comparación con los pacientes que recibieron infliximab con inmunomoduladores concomitantes. Aproximadamente el 3% de los pacientes interrumpió el tratamiento debido a reacciones relacionadas con la infusión y todos los pacientes se recuperaron con o sin tratamiento médico. De los pacientes tratados con infliximab que tuvieron una reacción a la infusión durante el periodo de inducción, hasta la semana 6, el 27% experimentaron una reacción a la infusión durante el periodo de mantenimiento, de la semana 7 a la semana 54. De los pacientes que no tuvieron una reacción a la infusión durante el periodo de inducción, el 9% experimentaron una reacción a la infusión durante el periodo de mantenimiento.

En un ensayo clínico en pacientes con artritis reumatoide, las 3 primeras infusiones fueron administradas durante 2 horas. Se permitió reducir la duración de las

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



infusiones posteriores a no menos de 40 minutos en pacientes que no experimentaron reacciones graves a la infusión. En este ensayo, el sesenta y seis por ciento de los pacientes (686 de 1.040) recibieron al menos una infusión de duración reducida de 90 minutos o menos, y el 44% de los pacientes (454 de 1.040) recibieron al menos una infusión de duración reducida de 60 minutos o menos. De los pacientes tratados con infliximab que recibieron al menos una infusión de duración reducida, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 15% de los pacientes y reacciones graves a la infusión en el 0,4% de los pacientes.

En un ensayo clínico en pacientes con enfermedad de Crohn, las reacciones relacionadas con la infusión se produjeron en el 16,6% (27/163) de los pacientes que recibieron infliximab en monoterapia, en el 5% (9/179) de los pacientes que recibieron infliximab en combinación con AZA, y en el 5,6% (9/161) de los pacientes que recibieron AZA en monoterapia. Se produjo una reacción grave a la infusión (< 1%) en un paciente con infliximab en monoterapia.

En la experiencia poscomercialización, los casos de reacciones anafilácticas, entre ellas edema laríngeo/faríngeo y broncoespasmo grave, y crisis, se han asociado con la administración de infliximab. Se han notificado casos de pérdida visual transitoria que se produjeron durante o en las 2 horas de infusión de infliximab. También se han notificado casos (algunos mortales) de isquemia/infarto de miocardio y arritmia, algunos asociados temporalmente a la cercanía de la infusión de infliximab.

Reacciones a la infusión después de la readministración de infliximab

Se diseñó un ensayo clínico en pacientes con psoriasis moderada a grave, para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento de mantenimiento a largo plazo frente a un nuevo tratamiento con una pauta posológica de inducción de infliximab (máximo cuatro infusiones a las semanas 0, 2, 6 y 14), tras una exacerbación de la enfermedad. Los pacientes no recibieron ningún tratamiento inmunosupresor concomitante. En el brazo del nuevo tratamiento, el 4% de los pacientes (8/219) experimentaron una reacción grave a la infusión frente a < 1% (1/222) en tratamiento de mantenimiento. La mayoría de las reacciones graves a la infusión se produjeron a la semana 2, durante la segunda infusión. El intervalo entre la última dosis de mantenimiento y la primera dosis de una nueva inducción osciló entre 35-231 días. Los síntomas incluyeron, aunque no se limitaron a, disnea, urticaria, edema facial e hipotensión. En todos los casos, se interrumpió el tratamiento con infliximab y/o se inició otro tratamiento con una resolución completa de los signos y síntomas.

Hipersensibilidad retardada:

En los ensayos clínicos, las reacciones de hipersensibilidad retardada han sido poco frecuentes y se han producido después de intervalos libres de infliximab de menos de 1 año. En los ensayos de psoriasis, las reacciones de hipersensibilidad retardada se produjeron al principio del curso de tratamiento. Los signos y síntomas incluyeron mialgia y/o artralgia con fiebre y/o erupción, y algunos pacientes experimentaron prurito, edema facial, de mano o de labio, disfagia, urticaria, dolor de garganta y cefalea.

No hay datos suficientes sobre la incidencia de reacciones de hipersensibilidad retardada después de intervalos libres de infliximab de más de 1 año, pero datos limitados de los ensayos clínicos indican un riesgo incrementado de hipersensibilidad retardada a medida que aumenta el intervalo libre de infliximab.



En un ensayo clínico de 1 año con infusiones repetidas de infliximab en pacientes con enfermedad de Crohn, la incidencia de reacciones de tipo enfermedad del suero fue del 2,4%.

Inmunogenicidad:

Los pacientes que desarrollaron anticuerpos frente al infliximab tuvieron más probabilidades (aproximadamente 2-3 veces) de desarrollar reacciones relacionadas con la infusión. El uso concomitante de agentes inmunosupresores pareció reducir la frecuencia de reacciones relacionadas con la infusión.

En los ensayos clínicos que utilizan dosis únicas y múltiples de infliximab en intervalos de 1 a 20 mg/kg, los anticuerpos frente al infliximab se detectaron en el 14% de los pacientes con algún tratamiento inmunosupresor y en el 24% de los pacientes sin tratamiento inmunosupresor.

En pacientes con artritis reumatoide que recibieron pautas posológicas de dosis recomendadas de tratamiento de repetición con metotrexato, el 8% de los pacientes desarrollaron anticuerpos frente al infliximab. En los pacientes con artritis psoriásica que recibieron 5 mg/kg con y sin metotrexato, se produjeron anticuerpos, en general, en el 15% de los pacientes (se produjeron anticuerpos en el 4% de los pacientes que recibieron metotrexato y en el 26% de los pacientes que no recibieron metotrexato al inicio). En los pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron tratamiento de mantenimiento, se produjeron anticuerpos frente al infliximab, en general, en el 3,3% de los pacientes que recibieron inmunosupresores y en el 13,3% de los pacientes que no recibieron inmunosupresores.

La incidencia de anticuerpos fue 2-3 veces mayor para los pacientes tratados episódicamente. Debido a limitaciones metodológicas, un análisis negativo no excluyó la presencia de anticuerpos frente al infliximab. En algunos pacientes que desarrollaron títulos altos de anticuerpos frente al infliximab se evidenció una reducción de la eficacia. En pacientes con psoriasis tratados con infliximab en pauta posológica de mantenimiento en ausencia de inmunomoduladores concomitantes, aproximadamente el 28% desarrolló anticuerpos frente al infliximab.

Infecciones:

En pacientes tratados con infliximab se ha observado tuberculosis, infecciones bacterianas, incluida septicemia y neumonía, fúngicas invasoras, víricas, y otras infecciones oportunistas. Algunas de estas infecciones han tenido desenlace mortal; las infecciones oportunistas notificadas con mayor frecuencia con una tasa de mortalidad > 5% son neumocistiasis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis.

En los ensayos clínicos, el 36% de los pacientes tratados con infliximab fueron tratados por infecciones en comparación con el 25% de los pacientes tratados con placebo.

En los ensayos clínicos en artritis reumatoide, la incidencia de infecciones graves, incluida neumonía, fue mayor en pacientes tratados con infliximab más metotrexato en comparación con metotrexato sólo, especialmente a dosis de 6 mg/kg o superiores.

En las notificaciones espontáneas poscomercialización, las infecciones son las reacciones adversas graves más frecuentes. Algunos de los casos han tenido un desenlace mortal. Casi el 50% de las muertes notificadas se han asociado con infección. Se han notificado casos de tuberculosis, algunas veces mortales, como tuberculosis miliar y tuberculosis con localización extrapulmonar.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Malignidades y trastornos linfoproliferativos:

En los ensayos clínicos con infliximab en los que se trataron 5.780 pacientes, que representan 5.494 pacientes año, se detectaron 5 casos de linfomas y 26 malignidades no linfoma, en comparación con ningún linfoma y 1 malignidad no linfoma, detectados entre los 1.600 pacientes tratados con placebo, que representan 941 pacientes año.

En el seguimiento de la seguridad a largo plazo en los ensayos clínicos con infliximab, de hasta 5 años, que representan 6.234 pacientes año (3.210 pacientes), se notificaron 5 casos de linfoma y 38 casos de malignidades no linfoma.

En la poscomercialización también se han notificado casos de malignidades, incluidos linfomas.

En un ensayo clínico exploratorio que incluía pacientes con EPOC, moderada a grave, ya fueran fumadores habituales o antiguos fumadores, se trataron 157 pacientes adultos con infliximab a dosis similares a las utilizadas en artritis reumatoide y enfermedad de Crohn. Nueve de estos pacientes desarrollaron neoplasias, incluso 1 linfoma. La mediana de duración del seguimiento fue de 0,8 años (incidencia del 5,7% [IC del 95% 2,65% - 10,6%]). Se notificó una neoplasia entre 77 pacientes control (mediana de duración del seguimiento 0,8 años; incidencia del 1,3% [IC del 95% 0,03% - 7,0%]). La mayoría de las neoplasias se desarrollaron en el pulmón o en la cabeza y en el cuello.

Un estudio de cohorte retrospectivo de base poblacional encontró una mayor incidencia de cáncer de cuello uterino en mujeres con artritis reumatoide tratadas con infliximab en comparación con pacientes que carecían de antecedentes de tratamientos biológicos o con la población en general, incluyendo las mayores de 60 años.

Además, en la poscomercialización se han notificado casos de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con infliximab que en su gran mayoría se produjeron en pacientes con enfermedad de Crohn y Colitis ulcerativa, y la mayor parte fueron varones adolescentes o adultos jóvenes.

Insuficiencia cardiaca:

En un ensayo en Fase II para evaluar infliximab en la ICC, se observó en pacientes tratados con infliximab una mayor incidencia de mortalidad debida al empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, especialmente en aquellos tratados con la dosis más alta de 10 mg/kg (es decir, dos veces la dosis máxima aprobada). En este ensayo 150 pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva de clase III-IV según la clasificación NYHA (fracción de eyección ventricular izquierda $\leq 35\%$) fueron tratados con 3 infusiones de infliximab 5 mg/kg, 10 mg/kg o placebo durante 6 semanas. A las 38 semanas, 9 de 101 pacientes tratados con infliximab (2 a 5 mg/kg y 7 a 10 mg/kg) murieron en comparación con una muerte de entre 49 pacientes tratados con placebo.

En pacientes tratados con infliximab ha habido notificaciones poscomercialización de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, con y sin factores precipitantes identificables. También ha habido notificaciones poscomercialización de insuficiencia cardiaca de nueva aparición, incluso insuficiencia cardiaca en pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente conocida. Alguno de estos pacientes era menor de 50 años.

**Trastornos hepatobiliares:**

En los ensayos clínicos, se han observado elevaciones leves o moderadas de la ALT y AST en pacientes que recibieron infliximab, sin progresión a daño hepático grave. Se han observado elevaciones de la ALT ≥ 5 x Límite Superior de la Normalidad (LSN) (ver tabla 2). Se observaron elevaciones de las aminotransferasas (ALT más frecuentes que AST) en mayor porcentaje en pacientes que recibieron infliximab que, en los controles, tanto cuando se administró infliximab en monoterapia como cuando se utilizó en combinación con otros agentes inmunosupresores. La mayoría de las alteraciones de las aminotransferasas fueron pasajeras; no obstante, un pequeño número de pacientes experimentó elevaciones más prolongadas. En general, los pacientes que desarrollaron elevaciones de la ALT y AST fueron asintomáticos, y las alteraciones disminuyeron o desaparecieron, tanto ya fuera con una continuación o interrupción de infliximab, como modificando el tratamiento concomitante. Durante la farmacovigilancia, se han notificado casos de ictericia y hepatitis, algunos con características de hepatitis autoinmune, en pacientes que recibieron infliximab.

Tabla 2
Proporción de pacientes con aumento de la actividad de la ALT en los ensayos clínicos

Indicación	Número de pacientes ³		Mediana del seguimiento (semanas) ⁴		≥ 3 x LSN		≥ 5 x LSN	
	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	Infliximab
Artritis reumatoide ¹	375	1.087	58,1	58,3	3,2%	3,9%	0,8%	0,9%
Enfermedad de Crohn ²	324	1.034	53,7	54,0	2,2%	4,9%	0,0%	1,5%
Enfermedad de Crohn en pediatría	N/A	139	N/A	53,0	N/A	4,4%	N/A	1,5%
Colitis ulcerativa	242	482	30,1	30,8	1,2%	2,5%	0,4%	0,6%
Colitis ulcerativa en pediatría	N/A	60	N/A	49,4	N/A	6,7%	N/A	1,7%
Indicación	Número de pacientes ³		Mediana del seguimiento (semanas) ⁴		≥ 3 x LSN		≥ 5 x LSN	
	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	Infliximab
Espondilitis anquilosante	76	275	24,1	101,9	0,0%	9,5%	0,0%	3,6%
Artritis psoriásica	98	191	18,1	39,1	0,0%	6,8%	0,0%	2,1%
Psoriasis en placa	281	1.175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

1

Los pacientes placebo recibieron metotrexato mientras que los pacientes con infliximab recibieron tanto infliximab como metotrexato.

2

Los pacientes placebo en los 2 ensayos de Fase III en enfermedad de Crohn, recibieron una dosis inicial de 5 mg/kg de infliximab al inicio del ensayo y recibieron placebo en la fase de mantenimiento. Los pacientes que fueron aleatorizados en el grupo de mantenimiento de placebo y después pasaron a infliximab, se incluyeron en el grupo de infliximab en el análisis de la ALT. Los pacientes placebo en el ensayo de Fase IIIb en enfermedad de Crohn, SONIC recibieron 2,5 mg/kg/día de AZA como control activo, además de las infusiones de infliximab con placebo.

3

Número de pacientes evaluados para la ALT.

4

La mediana del seguimiento está basada en los pacientes tratados.



Anticuerpos antinucleares (ANA)/Anticuerpos anti-ADN de doble hélice (dsADN)

En los ensayos clínicos aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con infliximab que eran negativos para ANA en la visita basal, desarrollaron positividad para ANA durante el ensayo en comparación con aproximadamente una quinta parte de los pacientes tratados con placebo. Se detectaron anticuerpos anti-dsADN por primera vez en aproximadamente el 17% de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 0% de los pacientes tratados con placebo. En la última evaluación, el 57% de los pacientes tratados con infliximab permaneció positivo para anti-dsADN. Las notificaciones de lupus y tipo lupus, sin embargo, siguen siendo poco frecuentes.

Población pediátrica

Pacientes con artritis reumatoide juvenil

Se estudió infliximab en un ensayo clínico con 120 pacientes (intervalo de edad: 4-17 años) con artritis reumatoide juvenil activa a pesar de estar en tratamiento con metotrexato. Los pacientes recibieron 3 o 6 mg/kg de infliximab como pauta posológica de inducción de 3 dosis (semanas 0, 2, 6 o semanas 14, 16, 20 respectivamente) seguido de tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas, en combinación con metotrexato.

Reacciones a la infusión:

Las reacciones a la infusión se produjeron en el 35% de los pacientes con artritis reumatoide juvenil que recibieron 3 mg/kg en comparación con el 17,5% de los pacientes que recibieron 6 mg/kg. En el grupo de 3 mg/kg de infliximab, 4 de 60 pacientes presentaron reacción grave a la infusión y 3 pacientes notificaron una posible reacción anafiláctica (2 de ellas figuraron entre las reacciones graves a la infusión). En el grupo de 6 mg/kg, 2 de 57 pacientes presentaron reacción grave a la infusión, uno de los cuales presentó una posible reacción anafiláctica.

Inmunogenicidad:

Se desarrollaron anticuerpos frente al infliximab en el 38% de los pacientes que recibieron 3 mg/kg en comparación con el 12% de los pacientes que recibieron 6 mg/kg. Los títulos de anticuerpos fueron notablemente superiores para el grupo de 3 mg/kg en comparación con el grupo de 6 mg/kg.

Infecciones:

Se produjeron infecciones en el 68% (41/60) de los niños que recibieron 3 mg/kg durante 52 semanas, en el 65% (37/57) de los niños que recibieron 6 mg/kg de infliximab durante 38 semanas y en el 47% (28/60) de los niños que recibieron placebo durante 14 semanas.

Pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn:

Las siguientes reacciones adversas se notificaron más frecuentemente en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn que en pacientes adultos con enfermedad de Crohn: anemia (10,7%), sangre en heces (9,7%), leucopenia (8,7%), rubefacción (8,7%), infección vírica (7,8%), neutropenia (6,8%), fractura ósea (6,8%), infección bacteriana (5,8%) y reacción alérgica en el tracto respiratorio (5,8%). A continuación, se comentan otras consideraciones especiales.



Reacciones relacionadas con la infusión

El 17,5% de los pacientes aleatorizados experimentaron 1 o más reacciones a la infusión. No se produjeron reacciones graves a la infusión, y 2 pacientes presentaron reacciones anafilácticas no graves.

Inmunogenicidad:

Se detectaron anticuerpos frente al infliximab en 3 (2,9%) pacientes pediátricos.

Infecciones:

Se notificaron infecciones en el 56,3% de los pacientes aleatorizados tratados con infliximab. Las infecciones se notificaron más frecuentemente en los pacientes que recibieron infusiones cada 8 semanas que en los que recibieron infusiones cada 12 semanas (73,6% y 38,0%, respectivamente), mientras que las infecciones graves se notificaron en 3 pacientes del grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 8 semanas y en 4 pacientes del grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 12 semanas. Las infecciones notificadas más frecuentemente fueron infección del tracto respiratorio superior y faringitis, y la infección grave notificada más frecuentemente fue el absceso. Se notificaron tres casos de neumonía (1 grave) y 2 casos de herpes zóster (ninguno grave).

Pacientes pediátricos con Colitis ulcerativa:

En general, las reacciones adversas notificadas en los ensayos de colitis ulcerativa en pediatría y en los ensayos de colitis ulcerativa en adultos fueron normalmente coherentes. Las reacciones adversas más frecuentes fueron infección del tracto respiratorio superior, faringitis, dolor abdominal, fiebre y cefalea. La reacción adversa más frecuente fue empeoramiento de la Colitis ulcerativa, cuya incidencia fue mayor en pacientes con una pauta posológica de administración de cada 12 semanas frente a la pauta posológica de administración de cada 8 semanas.

Reacciones relacionadas con la infusión:

En total, 8 (13,3%) de 60 pacientes tratados experimentaron una o más reacciones a la infusión, con 4 de 22 (18,2%) del grupo de tratamiento de cada 8 semanas y 3 de 23 (13,0%) del grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 12 semanas. No se notificaron reacciones graves a la infusión. Todas las reacciones a la infusión fueron de intensidad leve o moderada.

Inmunogenicidad

Se detectaron anticuerpos frente al infliximab en 4 (7,7%) pacientes hasta la semana 54.

Infecciones:

En un estudio clínico, se notificaron infecciones en 31 (51,7%) de 60 pacientes tratados y 22 (36,7%) requirieron tratamiento antimicrobiano oral o parenteral. El porcentaje de pacientes con infecciones en este estudio fue similar a la del estudio de la enfermedad de Crohn en pediatría, pero mayor que el porcentaje en los ensayos de Colitis ulcerativa en adultos. La incidencia general de infecciones en este estudio fue de 13/22 (59%) en el grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 8 semanas y de 14/23 (60,9%) en el grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 12 semanas. Las infecciones del sistema respiratorio notificadas más frecuentemente fueron infección del tracto respiratorio superior (7/60 [12%]) y faringitis (5/60 [8%]). Se notificaron infecciones graves en el 12% (7/60) de todos los pacientes tratados.



En este ensayo, hubo más pacientes en el grupo de edad de 12 a 17 años que en el grupo de edad de 6 a 11 años (45/60 [75,0%] frente a 15/60 [25,0%]). Siendo el número de pacientes en cada subgrupo demasiado pequeño para sacar cualquier conclusión definitiva sobre el efecto de la edad en los acontecimientos de seguridad, hubo un porcentaje mayor de pacientes con reacciones adversas graves e interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas en el grupo de edad menor que en el grupo de edad mayor. Mientras que el porcentaje de pacientes con infecciones fue también mayor en el grupo de edad menor, en el caso de infecciones graves, los porcentajes fueron similares en los dos grupos de edad. En general, los porcentajes de reacciones adversas y reacciones a la infusión fueron similares entre los grupos de edad de 6 a 11 y de 12 a 17 años.

Experiencia poscomercialización:

Las reacciones adversas graves poscomercialización y espontáneas con infliximab en la población pediátrica han incluido malignidades, entre ellas linfomas hepatoesplénicos de células T, alteraciones pasajeras en las enzimas hepáticas, síndromes tipo lupus y autoanticuerpos positivos.

Otra información sobre poblaciones especiales

Personas de edad avanzada (≥ 65 años):

En los ensayos clínicos de artritis reumatoide, la incidencia de infecciones graves fue mayor en pacientes de más de 65 años tratados con infliximab y metotrexato (11,3%) que en aquellos menores de 65 años (4,6%). En los pacientes tratados con metotrexato sólo, la incidencia de infecciones graves fue del 5,2% en pacientes mayores de 65 años en comparación al 2,7% en pacientes menores de 65 años.

Sobredosis:

No se han notificado casos de sobredosis. Se han administrado dosis únicas de hasta 20 mg/kg sin efectos tóxicos.

Interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

No se han realizado estudios de interacciones.

En pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, hay indicios de que el uso concomitante de metotrexato y otros inmunomoduladores reduce la formación de anticuerpos frente al infliximab y aumenta las concentraciones plasmáticas de infliximab. Sin embargo, los resultados son inciertos por limitaciones en los métodos utilizados para el análisis sérico de infliximab y anticuerpos frente al infliximab.

Los corticosteroides no parecen afectar la farmacocinética de infliximab de forma clínicamente relevante.

No se recomienda la combinación de infliximab con otros tratamientos biológicos utilizados para tratar las mismas enfermedades que infliximab, entre ellos anakinra y abatacept.

No se recomienda la administración simultánea de vacunas de microorganismos vivos con infliximab. Tampoco se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes expuestos al infliximab en el útero durante al menos 6 meses después del nacimiento.



No se recomienda la administración simultánea de agentes infecciosos terapéuticos con infliximab.

Incompatibilidades:

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil:

Las mujeres en edad fértil deben considerar el uso de anticonceptivos adecuados para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos 6 meses después del último tratamiento con Avsola™.

Embarazo:

La cifra moderada de embarazos expuestos al infliximab obtenida de forma prospectiva que resultaron en nacimiento vivo con desenlace conocido, suponen aproximadamente 1.100 expuestos durante el primer trimestre, y no indica un aumento en la tasa de malformación en el recién nacido.

De acuerdo a un estudio observacional del Norte de Europa, se observó un riesgo incrementado (OR, IC del 95%; valor p) de parto por cesárea (1,50, 1,14-1,96; p = 0,0032), nacimiento prematuro (1,48, 1,05-2,09; p = 0,024), pequeño para la edad gestacional (2,79, 1,54-5,04; p = 0,0007), y bajo peso al nacer (2,03, 1,41-2,94; p = 0,0002) en mujeres expuestas durante el embarazo al infliximab (con o sin inmunomoduladores/corticosteroides, 270 embarazos) en comparación con mujeres expuestas a inmunomoduladores y/o corticosteroides solos (6.460 embarazos). La posible contribución de la exposición al infliximab y/o la gravedad de la enfermedad subyacente en estos resultados sigue sin estar clara.

Debido a su inhibición del TNF α , la administración de infliximab durante el embarazo puede afectar a la respuesta inmunológica normal en el recién nacido. En un estudio de toxicidad sobre el desarrollo embrionario llevado a cabo en ratones, que utiliza un anticuerpo análogo que inhibe selectivamente la actividad funcional del TNF α del ratón, no hubo indicación de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad.

La experiencia clínica disponible es limitada. Infliximab sólo se debe usar durante el embarazo si es claramente necesario.

Infliximab atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de los lactantes hasta 6 meses tras el nacimiento. Tras la exposición al infliximab en el útero, los lactantes pueden tener un riesgo incrementado de infección, incluso infecciones diseminadas graves que pueden llegar a ser mortales. No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos (por ejemplo, la vacuna BCG) a los lactantes expuestos al infliximab en el útero durante al menos 6 meses tras el nacimiento. También se han notificado casos de agranulocitosis.

Lactancia:

Se desconoce si infliximab se excreta en la leche materna o si se absorbe sistémicamente después de la ingestión. Como las inmunoglobulinas humanas se excretan en la leche, las mujeres no deben dar de lactar durante al menos 6 meses después del tratamiento con Avsola™.



Fertilidad:

No hay datos preclínicos suficientes para sacar conclusiones sobre los efectos de infliximab en la fertilidad y en la función reproductiva general.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de infliximab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se puede producir mareo después de la administración de Avsola™.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Avsola™ se debe iniciar y supervisar por médicos calificados, con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de artritis reumatoide, enfermedades intestinales inflamatorias, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica o psoriasis. Avsola™ se debe administrar por vía intravenosa. Las infusiones de Avsola™ se deben administrar por profesionales de la salud calificados, entrenados en la detección de cualquier problema relacionado con la infusión. La velocidad de infusión debe ser lenta, con el fin de disminuir el riesgo de reacciones adversas relacionadas con la infusión, especialmente si éstas han ocurrido previamente.

Posología

Adultos (≥ 18 años)

Artritis reumatoide

3 mg/kg administrados en infusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 3 mg/kg en infusión, a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente una cada 8 semanas.

Avsola™ se debe administrar concomitantemente con metotrexato.

Los datos disponibles indican que la respuesta clínica se alcanza normalmente dentro de las 12 semanas de tratamiento. Si un paciente presenta una respuesta inadecuada o pierde respuesta después de este periodo, se puede considerar aumentar la dosis en intervalos de aproximadamente 1,5 mg/kg, hasta una dosis máxima de 7,5 mg/kg cada 8 semanas. Alternativamente, se puede considerar la administración de 3 mg/kg cada 4 semanas. Si se alcanza una respuesta adecuada, se debe mantener a los pacientes con la dosis o la frecuencia de dosis seleccionadas. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico dentro de las 12 primeras semanas de tratamiento o después del ajuste de dosis.

Enfermedad de Crohn activa, de moderada a severa:

5 mg/kg administrados en una infusión intravenosa seguida de una infusión adicional de 5 mg/kg 2 semanas después de la primera infusión. Si un paciente no responde después de 2 dosis, no se debe administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. Los datos disponibles no justifican prolongar el tratamiento con infliximab, en pacientes que no respondan a las 6 semanas de la infusión inicial.

En los pacientes que presenten respuesta, las estrategias alternativas para continuar el tratamiento son:

- **Mantenimiento: Infusión adicional de 5 mg/kg a las 6 semanas después de la dosis inicial, seguida de infusiones cada 8 semanas o**

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Readministración:** Infusión de 5 mg/kg si vuelven a aparecer los signos y síntomas de la enfermedad.

Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados de pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron la respuesta, indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con un aumento de dosis. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico después del ajuste de dosis.

Enfermedad de Crohn activa, fistulizante

5 mg/kg administrados en infusión intravenosa seguida de infusiones adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera infusión. Si un paciente no presenta respuesta después de 3 dosis, no se debe administrar ningún tratamiento adicional con infliximab.

En los pacientes que presenten respuesta, las diferentes estrategias para continuar el tratamiento son:

- **Mantenimiento:** Infusiones adicionales de 5 mg/kg cada 8 semanas o
- **Readministración:** Infusión de 5 mg/kg si vuelven a aparecer los signos y síntomas de la enfermedad, seguida de infusiones de 5 mg/kg cada 8 semanas.

Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados de pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron la respuesta, indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con un aumento de dosis. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico después del ajuste de dosis.

En la enfermedad de Crohn, la experiencia con la readministración si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer es limitada, y se carece de datos comparativos sobre el beneficio/riesgo de estrategias alternativas para el tratamiento continuado.

Colitis ulcerativa:

5 mg/kg administrados en infusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en infusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera infusión, y posteriormente cada 8 semanas.

Los datos disponibles indican que la respuesta clínica se alcanza normalmente dentro de las 14 semanas de tratamiento, es decir, con tres dosis. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico dentro de este periodo de tiempo.

Espondilitis anquilosante:

5 mg/kg administrados en infusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en infusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera infusión, y posteriormente cada 6 a 8 semanas. Si un paciente no responde a las 6 semanas (es decir, después de 2 dosis), no se debe administrar ningún tratamiento adicional con infliximab.

Artritis psoriásica:

5 mg/kg administrados en infusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en infusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera infusión, y posteriormente cada 8 semanas.



Psoriasis:

5 mg/kg administrados en infusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en infusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera infusión, y posteriormente cada 8 semanas. Si un paciente no responde después de 14 semanas (es decir, después de 4 dosis), no se debe continuar el tratamiento con infliximab.

Readministración para la enfermedad de Crohn y artritis reumatoide:

Si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer, Avsola™ se puede readministrar dentro de las 16 semanas después de la última infusión. En los ensayos clínicos, han sido poco frecuentes reacciones de hipersensibilidad retardada y se han producido después de intervalos libres de infliximab menores de 1 año. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la readministración después de un intervalo libre de Avsola™ de más de 16 semanas. Esto es aplicable tanto a los pacientes con enfermedad de Crohn como a los pacientes con artritis reumatoide.

Readministración en Colitis ulcerativa:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 8 semanas.

Readministración en espondilitis anquilosante:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 6 a 8 semanas.

Readministración en artritis psoriásica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 8 semanas.

Readministración en psoriasis:

La experiencia limitada en la readministración con una dosis única de Avsola™ en psoriasis después de un intervalo de 20 semanas, indica una eficacia reducida y una mayor incidencia de reacciones a la infusión, de leves a moderadas, cuando se compara con la pauta posológica de inducción inicial.

La experiencia limitada en la readministración con una nueva pauta posológica de inducción tras una exacerbación de la enfermedad, indica una mayor incidencia de reacciones a la infusión, algunas de ellas serias, cuando se compara con el tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas.

Readministración para todas las indicaciones:

Cuando se interrumpa el tratamiento de mantenimiento, y haya necesidad de la readministración, no se recomienda la utilización de una nueva pauta posológica de inducción. En esta situación, Avsola™ se debe iniciar de nuevo como una dosis única seguida de las recomendaciones para las dosis de mantenimiento descritas anteriormente.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada:

No se han realizado ensayos específicos con infliximab en pacientes de edad avanzada. En los ensayos clínicos, no se han observado diferencias importantes relacionadas con la edad en el aclaramiento o en el volumen de distribución. No se requiere un ajuste de la dosis.



Insuficiencia renal y/o insuficiencia hepática:

Infliximab no se ha estudiado en esta población de pacientes, por lo que no se puede hacer una recomendación posológica.

Población pediátrica:

Enfermedad de Crohn (6 a 17 años)

5 mg/kg administrados en infusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en infusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera infusión, y posteriormente cada 8 semanas. Los datos disponibles no justifican un tratamiento posterior con infliximab en niños y adolescentes que no hayan respondido en las primeras 10 semanas de tratamiento.

Algunos pacientes pueden requerir un intervalo de dosificación más corto para mantener el beneficio clínico, mientras que para otros pacientes puede ser suficiente un intervalo de dosificación más largo. Los pacientes a quienes se les ha reducido el intervalo de dosificación a menos de 8 semanas pueden tener un mayor riesgo de reacciones adversas. Se debe considerar detenidamente continuar el tratamiento con un intervalo de dosificación reducido en aquellos pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico adicional después de un cambio en el intervalo de dosificación.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de infliximab en niños menores de 6 años con enfermedad de Crohn. Los datos farmacocinéticos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica en niños menores de 6 años.

Colitis ulcerativa (6 a 17 años)

5 mg/kg administrados en infusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en infusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera infusión, y posteriormente cada 8 semanas. Los datos disponibles no justifican un tratamiento posterior con infliximab en pacientes pediátricos que no hayan respondido en las primeras 8 semanas de tratamiento.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de infliximab en niños menores de 6 años con Colitis ulcerativa. No se puede hacer una recomendación posológica en niños menores de 6 años.

Psoriasis:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de infliximab en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para la indicación de psoriasis. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de infliximab en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para las indicaciones de artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. Los datos actualmente disponibles no permiten hacer una recomendación posológica.

Artritis reumatoide juvenil:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de infliximab en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para la indicación de artritis reumatoide juvenil. No se puede hacer una recomendación posológica.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma de administración:

Avsola™ se debe administrar por vía intravenosa durante un periodo de 2 horas. A todos los pacientes a los que se les administre Avsola™ se les mantendrá en observación durante al menos 1-2 horas después de la infusión debido a las reacciones agudas relacionadas con la infusión. Debe estar disponible un equipo de emergencia, que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial. Con el fin de disminuir el riesgo de aparición de reacciones relacionadas con la infusión, se puede tratar previamente a los pacientes, por ejemplo, con un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol y se puede disminuir la velocidad de infusión, especialmente si se han producido previamente reacciones relacionadas con la infusión.

Infusiones de duración reducida para las indicaciones en adultos:

En pacientes adultos, seleccionados cuidadosamente, que han tolerado al menos 3 infusiones iniciales de 2 horas de Avsola™ (fase de inducción) y que están recibiendo tratamiento de mantenimiento, se puede considerar la administración de infusiones posteriores durante un periodo no inferior a 1 hora.

Si se produce una reacción a la infusión asociada a una infusión de duración reducida, se debe considerar para futuras infusiones una velocidad de infusión más lenta, si se continúa el tratamiento. No se han estudiado infusiones de duración reducida con dosis > 6 mg/kg.

Precauciones especiales de almacenamiento

Conservar en un refrigerador (entre 2°C y 8°C).

Avsola™ se puede conservar a temperaturas de hasta un máximo de 25 °C durante un único periodo de hasta 6 meses, pero sin sobrepasar la fecha de vencimiento inicial. La nueva fecha de vencimiento se debe escribir en la caja. Una vez que se ha extraído del almacenamiento refrigerado, Avsola™ no se debe retornar al refrigerador.

Tras la reconstitución y dilución:

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de la solución diluida hasta 28 días a 2°C – 8 °C y durante 24 horas adicionales a 25 °C, una vez fuera de la refrigeración. Desde el punto de vista microbiológico, la solución para infusión se debe administrar inmediatamente, los tiempos y las condiciones de almacenamiento antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser más de 24 horas a 2°C – 8°C, a menos que la reconstitución/dilución se haya llevado a cabo en condiciones asépticas controladas y validadas.

Naturaleza y contenido del envase:

Vial de vidrio Tipo 1 con tapón de goma y cierre de aluminio protegido por una tapa de plástico, conteniendo 100 mg de infliximab.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

- 1. Calcular la dosis y el número de viales de Avsola™ necesarios. Cada vial de Avsola™ contiene 100 mg de infliximab. Calcular el volumen total de solución reconstituida de Avsola™ necesaria.**
- 2. En condiciones asépticas, reconstituir cada vial de Avsola™ con 10 mL de agua para preparaciones inyectables, utilizando una jeringa equipada con una aguja de calibre 21 (0,8 mm) o menor. Retirar la tapa del vial y limpiar la parte superior con una torunda de algodón empapada en alcohol al 70%. Insertar la aguja de la jeringa**

Acta No. 15 de 2020 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en el vial en el centro del tapón de goma y dirigir el agua para preparaciones inyectables hacia la pared de vidrio del vial. Remover con suavidad la solución girando el vial para disolver el polvo liofilizado. Evitar la agitación prolongada o vigorosa. **NO AGITAR.** No es raro que durante la reconstitución se forme espuma en la solución. Dejar reposar la solución reconstituida durante 5 minutos. Comprobar que la solución es de incolora a amarillo claro y opalescente. En la solución pueden aparecer unas pocas partículas finas translúcidas, ya que infliximab es una proteína. No utilizar si la solución presenta partículas opacas, alteración del color u otras partículas extrañas.

3. Diluir el volumen total de dosis de solución reconstituida de Avsola™ hasta 250 mL con solución para infusión 9 mg/mL (0,9%) de cloruro sódico. No diluir la solución reconstituida de Avsola™ con ningún otro diluyente. La dilución se puede realizar extrayendo del frasco de vidrio o de la bolsa de infusión de 250 mL un volumen de la solución para infusión 9 mg/mL (0,9%) de cloruro sódico igual al volumen de Avsola™ reconstituido. Añadir lentamente el volumen total de solución reconstituida de Avsola™ al frasco o bolsa de infusión de 250 mL. Mezclar suavemente. Para volúmenes superiores a 250 mL, usar una bolsa de infusión más grande (por ejemplo, 500 mL, 1.000 mL) o usar varias bolsas de infusión de 250 mL para asegurar que la concentración de la solución para infusión no supere los 4 mg/mL. Si tras la reconstitución y dilución se almacena refrigerada, se debe dejar atemperar la solución para infusión a temperatura ambiente a 25 °C durante 3 horas antes de la Etapa 4 (infusión). El almacenamiento más allá de las 24 horas a 2 °C – 8 °C se aplica solo a la preparación de Avsola™ en la bolsa de infusión.

4. Administrar la solución para infusión durante un periodo no inferior al tiempo de infusión recomendado. Usar sólo un equipo para infusión con un filtro de entrada de baja afinidad a proteínas, no pirogénico y estéril (tamaño del poro 1,2 micrómetros o menor). Dado que no incluye conservantes, se recomienda que la administración de la solución para infusión se inicie lo antes posible y dentro de las 3 horas de la reconstitución y dilución. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser más de 24 horas a 2 °C – 8 °C, a menos que la reconstitución/dilución se haya llevado a cabo en condiciones asépticas controladas y validadas. No conservar ninguna porción no utilizada de solución para infusión para su reutilización.

5. No se han realizado estudios de compatibilidad física bioquímica para evaluar la administración conjunta de Avsola™ con otros agentes. No perfundir Avsola™ concomitantemente con otros agentes en la misma línea intravenosa.

6. Antes de su administración, inspeccionar visualmente Avsola™ en cuanto a partículas o alteración del color. No utilizar si se observan partículas opacas visibles, alteración del color o partículas extrañas.

7. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 5.2.0.0.N10 y 8.1.13.0.N.30.

La Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 1.0 del producto VSIQQ.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1 MICOFLAVIN® 500 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS MICOFLAVIN 250

Expediente : 19996121 / 20033134
Radicado : 20191152959 / 20201103134
 20191152962 / 20201096804
Fecha : 12/06/2020 / 02/06/2020
Interesado : Scandinavia Pharma LTDA.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 500 mg de Micofenolato Mofetilo
Cada capsula dura contiene 250mg de Micofenolato Mofetilo

Forma farmacéutica:

Tableta recubierta
Capsula dura

Indicaciones: (Del Registro)

Para el expediente 19996121

Profilaxis del rechazo de órganos y para el tratamiento del rechazo de órganos resistentes en pacientes sometidos a alotrasplante renal, durante la fase aguda. Debe utilizarse concomitante con ciclosporina y corticosteroides. Tratamiento de nefropatías lúpicas grados III, IV y V que han respondido a la terapia de inducción.

Para el expediente 20033134

Profilaxis del rechazo de órganos y para el tratamiento del rechazo de órganos resistentes en pacientes sometidos a alotrasplante renal, durante la fase aguda. Debe utilizarse concomitante con ciclosporina y corticosteroides.

Contraindicaciones:

Para el expediente 19996121

Contraindicaciones: hipersensibilidad al medicamento o al ácido micofenólico, niños, embarazo y lactancia.

Advertencias:

- Realizar controles periódicos con el objeto de detectar una posible neutropenia.
- Adminístrese con precaución en pacientes con enfermedad activa grave del aparato digestivo o con insuficiencia renal crónica grave.
- Se han reportado casos de hipogammaglobulinemia asociada con infecciones recurrentes en pacientes que reciben micofenolato (mofetilo o sódico) en combinación con otros inmunosupresores. En algunos de los casos notificados, la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico) por otro inmunosupresor, dio lugar a la normalización de los niveles de IgG en suero. En caso de hipogammaglobulinemia sostenida clínicamente relevante, se deberá considerar la acción clínica más apropiada.
- Se ha reportado casos de bronquiectasias en adultos y niños que recibieron micofenolato (mofetilo o sódico) en combinación con otros inmunosupresores. En alguno de estos casos la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico por otro inmunosupresor dio como

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



resultado una mejora en los síntomas respiratorios. El riesgo de las bronquiectasias puede estar vinculado hipogammaglobulinemia o a un efecto directo sobre el pulmón. También se han aislado informes de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar, algunos de los casos fueron mortales.

-Previo inicio de tratamiento con este producto se deberá contar con una prueba de embarazo negativa, lo anterior con el ánimo de proteger a esta población de posibles abortos y de que sus hijos nazcan con malformaciones.

-No debe utilizarse en mujeres en edad fértil a menos que utilicen anticoncepción altamente eficaz. Las mujeres deben usar dos métodos anticonceptivos confiables simultáneamente antes, durante y 6 semanas después del tratamiento.

-Los hombres sexualmente activos (incluyendo vasectomizados) que toman micofenolato deben usar preservativo durante el tratamiento y 90 días posteriores a la terminación del mismo; igualmente su pareja debe usar anticonceptivos durante el mismo periodo de tiempo.

-Los pacientes deben ser advertidos de no donar sangre durante o 6 semanas después de suspender el tratamiento, y los hombres no deben donar esperma durante el tratamiento o 90 días después de suspenderlo.

Precauciones:

-No administrar concomitantemente con azatioprina, ya que no se ha estudiado esta asociación.

-Se recomienda realizar la determinación de inmunoglobulinas séricas a aquellos pacientes en tratamiento con micofenolato (mofelito y sodio) que desarrollen infecciones recurrentes.

-Se recomienda realizar controles periódicos en pacientes que presenten síntomas respiratorios persistentes como tos y disnea.

Para el expediente 20033134

Hipersensibilidad al medicamento o al ácido micofenólico, niños, embarazo y lactancia. Realizar controles periódicos con el objetivo de detectar una posible neutropenia. Administrar con precaución en pacientes con enfermedad activa grave del aparato digestivo o con insuficiencia renal crónica grave. No administrar concomitantemente con azatioprina, ya que no se ha estudiado esta asociación.

Precauciones:

Se recomienda realizar la determinación de inmunoglobulinas séricas a aquellos pacientes en tratamiento con micofenolato (mofelito y sodio) que desarrollen infecciones recurrentes.

-Se recomienda realizar controles periódicos en pacientes que presenten síntomas respiratorios persistentes como tos y disnea. Se han reportado casos de hipogammaglobulinemia asociada con infecciones recurrentes en pacientes que reciben micofenolato (mofelito o sódico) en combinación con otros inmunosupresores. En algunos de los casos notificados, la sustitución del micofenolato (mofelito o sódico) por otro inmunosupresor, dio lugar a la normalización de los niveles de IgG en suero. En caso de hipogammaglobulinemia sostenida clínicamente relevante, se deberá considerar la acción clínica más apropiada.

-Se ha reportado casos de bronquiectasias en adultos y niños que recibieron micofenolato (mofelito o sódico) en combinación con otros inmunosupresores. En alguno de estos casos la sustitución del micofenolato (mofelito o sódico) por otro inmunosupresor dio como resultado una mejora en los síntomas respiratorios. El riesgo de las bronquiectasias puede estar vinculado hipogammaglobulinemia o a un efecto directo sobre el pulmón. También se han aislado informes de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar, algunos de los casos fueron mortales. Previo inicio de tratamiento con este producto se deberá contar con una prueba de embarazo negativa, lo anterior con el ánimo de proteger a esta población de posibles abortos y de que sus hijos nazcan con malformaciones.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-No debe utilizarse en mujeres en edad fértil a menos que utilicen anticoncepción altamente eficaz. Las mujeres deben usar dos métodos anticonceptivos confiables simultáneamente antes, durante y 6 semanas después del tratamiento.

-Los hombres sexualmente activos (incluyendo vasectomizados) que toman micofenolato deben usar preservativo durante el tratamiento y 90 días posteriores a la terminación del mismo; igualmente su pareja debe usar anticonceptivos durante el mismo periodo de tiempo.

-Los pacientes deben ser advertidos de no donar sangre durante o 6 semanas después de suspender el tratamiento, y los hombres no deben donar esperma durante el tratamiento o 90 días después de suspenderlo.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020002569 y 2020002867 emitido mediante Acta No. 16 de 2019 numeral 3.4.1.5, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

Nuevas indicaciones:

Profilaxis del rechazo de órganos y para el tratamiento del rechazo de órganos resistentes en pacientes sometidos a alotrasplante renal, durante la fase aguda. Debe utilizarse concomitante con ciclosporina y corticosteroides. Tratamiento de nefropatías lúpicas grados III, IV y V que han respondido a la terapia de inducción. Tratamiento de nefropatías lúpicas en pacientes pediátricos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.5, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la modificación de indicaciones, por cuanto, el interesado en la respuesta al auto allega 2 publicaciones adicionales que son series de casos con reducido número de niños y otras publicaciones (3) que no son estudios en el grupo etario solicitado, lo cual no permite aclarar las inquietudes que tiene la Sala con respecto al balance beneficio-riesgo del micofenolato en la nefritis lúpica en niños.

**3.4.1.2 VIMPAT® 50 MG TABLETAS
VIMPAT® 100 MG TABLETAS
VIMPAT® 150 MG TABLETAS
VIMPAT® 200 MG TABLETAS**

Expediente : 20010102 / 20010103 / 20010104 / 20010105

Radicado : 20191152693 / 20191204442 / 20201102144
20191152699 / 20191204451 / 20201102295
20191152705 / 20191204446 / 20201102330
20191152711 / 20191204455 / 20201102383

Fecha : 11/06/2020

Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Lacosamida

Cada tableta recubierta contiene 100mg de Lacosamida

Cada tableta recubierta contiene 150mg de Lacosamida

Cada tableta recubierta contiene 200mg de Lacosamida

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: (Del Registro)

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vimpat® está indicado como
-Monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.

-Terapia adjunta en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con alteraciones aurículoventricular (AV) de segundo o tercer grado de bloqueo AV.
Embarazo, lactancia, niños menores de 16 años.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020006059, 2020006103, 2020006104 y 2020006105 respectivamente emitido mediante Acta No. 16 de 2019 numeral 3.4.1.4, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto CCDS Lacosamida c2015-034 + c2016-010 + c2017-017+c2018-009+c2018-018 Ind. Ped. – Terapia de adición allegado mediante respuesta al auto
- Información para prescribir CCDS Lacosamida c2015-034 + c2016-010 + c2017-017+c2018-009+c2018-018 Ind. Ped. – Terapia de adición allegado mediante respuesta al auto

Nuevas indicaciones:

Vimpat® se utiliza en el tratamiento de las crisis de inicio parcial en pacientes con o sin generalización secundaria con epilepsia.

Vimpat® está indicado como monoterapia en pacientes mayores de 16 años o en terapia de adición en pacientes a partir de 4 años.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y administración

Posología

Adultos

Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años

Monoterapia inicial

Pacientes que actualmente no están recibiendo tratamiento con medicamentos antiepilépticos pueden iniciar la monoterapia con lacosamida.

La dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

- **Conversión a la monoterapia**

Para los pacientes que se convertirán a la monoterapia con lacosamida, la dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

La dosis diaria de mantenimiento recomendada se debe mantener al menos durante 3 días antes de iniciar la conversión a la monoterapia con lacosamida. Se recomienda un retiro gradual del medicamento antiepiléptico concomitante durante al menos 6 semanas. Si el paciente recibe más de un medicamento antiepiléptico, los medicamentos antiepilépticos se deben retirar de forma secuencial.

No se han establecido la seguridad y eficacia de la lacosamida para la conversión simultánea a la monoterapia a partir de dos o más medicamentos antiepilépticos concomitantes.

- **Terapia de adición en adolescentes que pesen 50 Kg o más y en adultos**

La dosis de inicio recomendada es de 50 mg dos veces al día, la cual deberá incrementarse a una dosis terapéutica inicial de 100 mg dos veces al día después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis de mantenimiento se puede aumentar adicionalmente en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta un máximo recomendado de dosis diaria de 400 mg (200 mg dos veces al día).

Inicio del tratamiento con lacosamida con una dosis de carga de lacosamida

El tratamiento con lacosamida (monoterapia inicial, conversión a la monoterapia y terapia de adición) también se puede iniciar el tratamiento con lacosamida con una única dosis de carga de 200 mg, seguida aproximadamente 12 horas más tarde por un régimen de dosis de mantenimiento de 100 mg dos veces al día (200 mg/día). En los pacientes, se puede iniciar una dosis de carga en situaciones en las que el médico determine que está garantizada la consecución rápida de la concentración plasmática de lacosamida en el estado estacionario y el efecto terapéutico. La dosis de carga debe administrarse bajo supervisión médica teniendo en cuenta el potencial para aumentar la incidencia de reacciones adversas en el Sistema Nervioso Central (SNC). La administración de una dosis de carga no ha sido estudiada en condiciones agudas como estado epiléptico.

Dependiendo de la respuesta y la tolerabilidad, la dosis de mantenimiento puede posteriormente incrementarse en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta una dosis diaria máxima recomendada de 400 mg (200 mg dos veces al día).

Descontinuación

De acuerdo a la práctica clínica actual, en caso de que se deba descontinuar el uso de lacosamida, se recomienda que esto sea hecho gradualmente (por ejemplo, la dosis debe irse disminuyendo en 200 mg/semana).

Poblaciones Especiales

Uso en pacientes en edad avanzada: No es necesario realizar reducción de las dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia con lacosamida en pacientes de edad avanzada con epilepsia es limitada. La depuración renal disminuida que se asocia a la edad

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con un aumento en los niveles del Área Bajo la Curva (ABC) debe considerarse en este tipo de pacientes.

Uso en pacientes con insuficiencia renal: En pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia renal leve y moderada ($CL_{CR} > 30$ mL/min) no es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y en adultos con una insuficiencia renal leve o moderada, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero un incremento de la dosis superior a (> 200 mg diarios) se debe realizar con precaución. En pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y adultos con insuficiencia renal grave ($CL_{CR} \leq 30$ mL/min) y en pacientes con enfermedad renal terminal se recomienda una dosis máxima de mantenimiento de 250 mg/día. En estos pacientes, la titulación de la dosis se debe realizar con precaución. Si está indicada una dosis de carga, en la primera semana se debe usar una dosis inicial de 100 mg seguida por un régimen de 50 mg dos veces al día. En pacientes pediátricos que pesan menos de 50 Kg con insuficiencia renal grave ($CL_{CR} \leq 30$ mL/min) y en aquellos con enfermedad terminal se recomienda una reducción del 25% de la dosis máxima.

En todos los pacientes que requieran hemodiálisis se recomienda un suplemento de hasta el 50% de la dosis diaria dividida inmediatamente después de finalizar la hemodiálisis.

El tratamiento de los pacientes con enfermedad renal terminal debe hacerse con precaución debido a la escasa experiencia clínica y a la acumulación de un metabolito (sin actividad farmacológica conocida).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática: Se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día en pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y adultos con insuficiencia hepática de leve a moderada. El ajuste de la dosis en estos pacientes debe llevarse a cabo con precaución teniendo en cuenta la coexistencia de insuficiencia renal. En adolescentes y adultos que pesan 50 Kg o más, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución un incremento de la dosis superior a (>200 mg diarios). Basándose en los datos obtenidos en adultos, en pacientes pediátricos que pesan menos de 50 Kg con insuficiencia hepática de leve a moderada se debe aplicar una reducción del 25% de la dosis máxima. No se ha evaluado la farmacocinética de lacosamida en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Lacosamida se debe administrar a pacientes con insuficiencia hepática severa sólo cuando los beneficios terapéuticos compensen los posibles riesgos, la dosificación y administración necesita ser ajustada con cuidado observando los síntomas del paciente.

Pacientes pediátricos (a partir de 4 años y adolescentes que pesan menos de 50 Kg):

Vimpat® no está indicado como monoterapia en pacientes pediátricos entre 4 y 16 años de edad.

Terapia de Adición

La dosis recomendada para pacientes pediátricos de 4 años a menores de 17 años de edad se incluye en la Tabla 1. En pacientes pediátricos de 4 años a menores de 17 años de edad, el régimen posológico recomendado depende del peso corporal y solo se recomienda ser administrado por vía oral. La dosis debe aumentarse en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad, a no más de una vez por semana. Los incrementos de titulación no deben exceder a los mostrados en la Tabla 1.

La dosis en adolescentes o niños de 50 Kg o más es la misma que en adultos (ver arriba).



Tabla 1: Dosis recomendada para pacientes pediátricos de 4 años en adelante*

Edad y peso corporal	Dosis inicial	Régimen de titulación	Dosis de mantenimiento
Pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más	50 mg dos veces al día (100 mg por día)	Incrementos de 50 mg dos veces al día (100 mg por día) cada semana	Terapia de Adición: 100 mg a 200 mg dos veces al día (200 mg a 400 mg por día)
Pacientes pediátricos que pesan 30 Kg o menos de 50 Kg	1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día)	Incrementos de 1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día) cada semana	Terapia de Adición: 2 mg/Kg a 4 mg/Kg dos veces al día (4 mg/Kg/día a 8 mg/Kg/día)
Pacientes pediátricos que pesan 11 Kg o menos de 30 Kg	1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día)	Incrementos de 1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día) cada semana	Terapia de Adición: 3 mg/Kg a 6 mg/Kg dos veces al día (6 mg/Kg/día a 12 mg/Kg/día)

La solución para infusión de Vimpat® en pacientes pediátricos no se ha establecido, la solución para infusión de Vimpat® está indicada para el tratamiento de las crisis de inicio parcial solo en pacientes adultos (de 17 años de edad y mayores).

Dosis de carga

No se ha estudiado la dosis de carga en niños.

Sin embargo, en adolescentes o niños con un peso de 50 Kg o mayor, el tratamiento con lacosamida también se puede iniciar con una dosis de carga única. La dosificación es la misma que en los adultos (ver arriba). Una dosis de carga se debe administrar bajo supervisión médica considerando la farmacocinética de la lacosamida, y el potencial de incidencia aumentado derivado de las reacciones adversas del SNC. La administración de una dosis de carga no se ha estudiado en condiciones agudas tales como un estado epiléptico.

Método de Administración

Vimpat® se debe administrar dos veces al día.

El tratamiento con Vimpat® se puede iniciar ya sea por vía oral o por vía endovenosa.

Vimpat® puede tomarse con o sin alimentos.

Las tabletas no deben ser partidas.

Nuevas contraindicaciones:

Reacciones de hipersensibilidad a la lacosamida o a cualquiera de los excipientes.

Pacientes con alteraciones auriculoventriculares (bloqueo AV de segundo o tercer grado).

Embarazo, lactancia, niños menores de 4 años.

Nuevas precauciones y advertencias:

Mareo: El tratamiento con lacosamida se ha asociado con mareo el cual puede incrementar la ocurrencia de lesiones de tipo accidental o caídas. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de realizar actividades físicas con precaución hasta que se hayan familiarizado con los efectos potenciales de este medicamento.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ritmo y conducción cardíaca: Se ha observado prolongación del intervalo PR en estudios clínicos.

Lacosamida debe utilizarse con cuidado en pacientes con potencial arritmogénico subyacente como es el caso de pacientes con problemas conocidos de conducción cardíaca o enfermedades cardíacas severas (por ejemplo, isquemia / infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca estructural o enfermedad del sistema de conducción por canales iónicos de sodio) o en pacientes tratados con medicamentos que afectan la conducción cardíaca, incluyendo antiarrítmicos y bloqueadores de canales de sodio.

En los estudios controlados con placebo de lacosamida en pacientes con epilepsia no se reportó fibrilación auricular o flutter; sin embargo, ambas situaciones se han reportado en estudios de etiqueta abierta en epilepsia y en la experiencia post-comercialización.

En la experiencia post-comercialización se ha reportado bloqueo AV (incluyendo bloqueo AV de segundo grado o mayor). En los pacientes con potencial arritmogénico, raramente se ha reportado taquicardia ventricular. En casos raros, estos eventos han resultado en asistolia, paro cardíaco y muerte en pacientes con potencial arritmogénico subyacente.

Se debe advertir a los pacientes sobre los síntomas de la arritmia cardíaca (por ejemplo, pulso lento, rápido o irregular, palpitaciones, falta de aliento, sensación de desorientación, desmayo). Se debe instruir a los pacientes que acudan con un médico de inmediato en caso de que aparezca alguno de estos síntomas.

En los pacientes en quienes se desarrolle una arritmia cardíaca seria, se debe discontinuar la lacosamida y se deberá realizar una evaluación clínica completa del riesgo / beneficio antes de considerar la posibilidad de reiniciar la terapia.

Ideas suicidas y trastornos del comportamiento: Se han reportado ideas suicidas y trastornos del comportamiento en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos demostró un pequeño incremento en el riesgo de ideas suicidas y trastornos del comportamiento. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento de este tipo de riesgo con lacosamida. Por lo tanto, estos pacientes deben ser monitoreados para la detección de signos de ideas suicidas y trastornos del comportamiento y se debe considerar un tratamiento apropiado. Los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos de buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de ideas suicidas o trastornos en el comportamiento.

Nuevas reacciones adversas:
Estudios clínicos

Panorama General

Con base en el análisis del conjunto de datos de los estudios clínicos controlados en la terapia de adición con placebo en 1,308 pacientes con crisis parciales, un total de 61.9% de los pacientes aleatorizados a lacosamida y un 35.2% de los pacientes aleatorizados a placebo reportaron por lo menos 1 reacción adversa.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en los pacientes tratados con lacosamida fueron mareo, cefalea, náusea y diplopía. Estas por lo general se presentaron con una intensidad de leve a moderada. Algunas de ellas estaban relacionadas con la dosis administrada y mejoraron al reducir la dosis. La incidencia y severidad de las reacciones adversas relacionadas al SNC y al tracto gastrointestinal generalmente disminuyeron con el tiempo.

En todos estos estudios controlados, la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 12.2% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 1.6% para los

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes aleatorizados a placebo. La reacción adversa más común que resultó en discontinuación del tratamiento con lacosamida fue el mareo.

El perfil de seguridad de la lacosamida reportado en el estudio clínico de la conversión a la monoterapia fue similar al perfil de seguridad reportado de los estudios clínicos combinados controlados con placebo en la terapia de adición. La tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16.2% para los pacientes asignados aleatoriamente a lacosamida a las dosis recomendadas de 300 y 400 mg/día. La reacción adversa más común que dio lugar a la suspensión de la terapia con lacosamida fue el mareo. El mareo, dolor de cabeza, náusea, somnolencia y fatiga fueron todos reportados con incidencias menores durante la fase de retiro del medicamento antiepiléptico y la fase de monoterapia en comparación con la fase de titulación.

Con base en el análisis de los datos de un estudio clínico de no-inferioridad de la monoterapia, el cual compara la lacosamida con carbamazepina de Liberación Controlada (LC), las reacciones adversas más comunes para lacosamida fueron dolor de cabeza y mareo. La tasa de discontinuación debida a las reacciones adversas fue del 10.6% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 15.6% para los pacientes aleatorizados a carbamazepina LC.

Listado de Reacciones Adversas

La lista a continuación muestra las frecuencias de reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, las cuales han sido reportadas en los estudios clínicos. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $<1/100$). Dentro de cada uno de los grupos de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en orden decreciente de seriedad.

- Trastornos psiquiátricos.
Frecuente: Depresión, estado de confusión, insomnio.
- Trastornos del sistema nervioso.
Muy frecuente: Mareo, cefalea.

Frecuente: Trastornos cognitivos, nistagmo, trastornos del balance, coordinación anormal, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, trastornos de la atención, hipoestesia, parestesia.

Poco frecuente: Síncope.
- Trastornos oftalmológicos.
Muy frecuente: Diplopía.

Frecuente: Visión borrosa.
- Trastornos del oído y el laberinto.
Frecuente: Vértigo, tinnitus.
- Trastornos del tracto gastrointestinal.
Muy frecuente: Náusea.

Frecuente: Vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.
Frecuente: Prurito.
- Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo.
Frecuente: Espasmos musculares.
- Trastornos generales y condiciones del sitio de administración.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuente: Alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad, sensación de embriaguez.

- Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos.
Frecuente: Caídas, laceraciones en la piel, contusión.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

El uso de lacosamida está asociado con incrementos en el intervalo PR relacionados con las dosis. Pueden presentarse reacciones adversas asociadas a la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo aurículo ventricular, síncope, bradicardia). En los pacientes con epilepsia la incidencia de la tasa de bloqueo AV de primer grado es poco común, 0.7%, 0%, 0.5% y 0% para Vimpat® 200 mg, 400 mg, 600 mg o placebo respectivamente. No se observó bloqueo AV de segundo grado o mayor en pacientes con epilepsia tratados con lacosamida.

La tasa de incidencia de síncope en un conjunto de estudios clínicos combinados de terapia de adición es poco común y no difiere entre pacientes (n = 944) con epilepsia tratados con lacosamida (0.1%) y pacientes con epilepsia (n = 364) tratados con placebo (0.3%). En el estudio clínico de monoterapia que compara lacosamida con la carbamazepina LC, el síncope se reportó en 7/444 (1.6%) de los pacientes con lacosamida y en 1/442 (0.2%) de los pacientes con carbamazepina LC.

En los estudios clínicos a corto plazo de lacosamida en pacientes con epilepsia, no se presentaron casos de fibrilación arterial o flutter; sin embargo, ambos han sido reportados en los ensayos de epilepsia de etiqueta abierta.

En ensayos controlados con lacosamida en pacientes adultos con crisis de inicio parcial que estaban tomando de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes se han observado anomalías en las pruebas de función hepática. En el 0.7% (7/935) de los pacientes tratados con lacosamida y en el 0% (0/356) de los pacientes tratados con placebo se observaron elevaciones de ALT a $\geq 3x$ ULN.

- Administración de la dosis de carga

La incidencia de reacciones adversas en el SNC, tales como mareo, puede ser mayor después de una dosis de carga.

Experiencia post-comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y mencionadas anteriormente, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en la experiencia post-comercialización. Los datos son insuficientes para respaldar un estimado de su incidencia en la población que va a ser tratada.

- Trastornos del sistema linfático y circulatorio.
Agranulocitosis.

- Trastornos del sistema inmune.
Reacciones de hipersensibilidad al medicamento.

En pacientes tratados con algunos agentes antiepilépticos se han reportado reacciones de hipersensibilidad en múltiples órganos, también conocidas como Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS). Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y rash y se pueden asociar con el compromiso de diferentes órganos y sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad multiorgánica, debe discontinuarse el uso de lacosamida.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trastornos psiquiátricos.
Intentos de suicidio, pensamientos suicidas, trastornos psicóticos, alucinación, agresión, agitación, estado eufórico.
- Trastornos del sistema nervioso.
Crisis: Se han informado muy pocos casos de empeoramiento de las crisis (incluida la aparición del estado epiléptico).
- Trastornos cardíacos
Taquicardia ventricular, bloqueo auriculoventricular, flutter auricular, fibrilación auricular, bradicardia.
Trastornos hepatobiliares.
Pruebas de función hepática anormales, incremento en las enzimas hepáticas (> 2x LSN).
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.
Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, urticaria, rash.

Población pediátrica

En estudios controlados con placebo y en estudios abiertos (n = 408) de terapia de adición en niños a partir de 4 años de edad, el perfil de seguridad de lacosamida fue coherente con el perfil de seguridad observado en adultos, aunque se aumentó la frecuencia de algunas reacciones adversas (somnolencia, vómitos y convulsiones) y en pacientes pediátricos se notificaron reacciones adversas adicionales (nasofaringitis, pirexia, faringitis, disminución del apetito, letargo y conducta anormal): nasofaringitis (15.7 %), vómitos (14.7 %), somnolencia (14.0 %), mareo (13.5 %), pirexia (13.0 %), convulsiones (7.8 %), disminución del apetito (5.9 %), faringitis (4.7 %), letargo (2.7 %) y conducta anormal (1.7 %).

Un total del 67.8 % de los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 58.1 % de los pacientes aleatorizados a placebo notificaron, como mínimo, 1 reacción adversa.

El comportamiento y las funciones cognitivas y emocionales se determinaron mediante los cuestionarios Achenbach CBCL y BRIEF que se aplicaron en el momento inicial y a lo largo de todos los estudios y fueron principalmente estables durante el transcurso de los ensayos clínicos.

Nuevas interacciones:

Lacosamida debe emplearse con precaución en pacientes que están recibiendo tratamiento con otros medicamentos que se saben están asociados con prolongación del PR (incluyendo medicamentos antiepilépticos bloqueadores de canales de sodio) y en pacientes tratados con medicamentos antiarrítmicos. Sin embargo, un análisis de subgrupo en estudios clínicos no identificó un incremento en la magnitud de la prolongación de PR en pacientes con administración concomitante de carbamazepina o lamotrigina.

Datos in vitro

En general los datos sugieren que lacosamida tiene un bajo potencial de interacción. Los estudios de metabolismo in vitro indican que lacosamida no induce la actividad enzimática de medicamentos que son metabolizados por el citocromo P450 y las isoformas CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 y 3A4. Lacosamida no inhibió al CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4/5 a las concentraciones plasmáticas observadas en los estudios clínicos.

Los datos in vitro sugieren que lacosamida tiene potencial de inhibir al CYP2C19 a concentraciones terapéuticas. Lacosamida no fue un sustrato o un inhibidor para la glicoproteína P.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Datos in vivo

Los datos clínicos indican que lacosamida no inhibe ni induce el CYP2C19 y 3A4. Además, un estudio de interacción con omeprazol (inhibidor CYP2C19) no mostró ningún cambio clínicamente relevante en las concentraciones de lacosamida en plasma ni un efecto inhibitorio en la farmacocinética del omeprazol.

Medicamentos antiepilépticos

En los estudios clínicos de interacción, lacosamida (400 mg/día) no afectó en forma significativa las concentraciones plasmáticas de carbamazepina (400 mg/día) ni de ácido valproico (600 mg/día). Las concentraciones plasmáticas de lacosamida tampoco se vieron afectadas por carbamazepina ni por ácido valproico.

En los estudios clínicos controlados con placebo, en pacientes con crisis parciales mostraron que las concentraciones plasmáticas en estado estable de levetiracetam, carbamazepina, epóxido de carbamazepina, lamotrigina, topiramato, derivado monohidroxi (MHD) de oxcarbazepina, fenitoína, ácido valproico, fenobarbital, gabapentina, clonazepam y zonisamida no se vieron afectadas por la ingesta concomitante de lacosamida a ninguna dosis.

Un análisis de farmacocinética de la población en diferentes grupos de edad estimó que el tratamiento concomitante con otros fármacos antiepilépticos conocidos como inductores de enzimas (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, a diferentes dosis) disminuyó en general la exposición sistémica de lacosamida en cerca del 25%.

Anticonceptivos orales

En un estudio clínico de interacción no hubo una interacción clínicamente significativa entre lacosamida (400 mg/día) y los anticonceptivos orales con etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg). Las concentraciones de progesterona no se vieron afectadas cuando se co-administró este medicamento.

Otros

Los estudios clínicos de interacción mostraron que lacosamida (400 mg/día) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de digoxina (0.5 mg una vez al día). No existe interacción clínicamente relevante entre lacosamida (400 mg/día) y metformina (500 mg tres veces al día).

Omeprazol (40 mg una vez al día) incrementó el ABC de lacosamida en un 19% (300 mg, una sola dosis) y dentro del intervalo de bioequivalencia aceptado. Por lo tanto, este efecto no se considera clínicamente significativo. Lacosamida (600 mg/día) no afectó la farmacocinética de una dosis única de omeprazol (40 mg).

La co-administración de warfarina con lacosamida no provoca un cambio clínicamente relevante en los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de la warfarina.

Unión a proteínas

Lacosamida tiene una baja unión a proteínas de menos del 15%. Por lo tanto, las interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos a través de la competencia por sitios de unión a proteínas se consideran poco probables.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.4, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación/grupo etario**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

Nuevas indicaciones:

Lacosamida se utiliza en el tratamiento de las crisis de inicio parcial en pacientes con o sin generalización secundaria con epilepsia.

Lacosamida está indicado como monoterapia en pacientes mayores de 16 años o en terapia de adición en pacientes a partir de 4 años.

**Nueva dosificación/grupo etario:
Posología y administración**

Posología

Adultos

Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años

Monoterapia inicial

Pacientes que actualmente no están recibiendo tratamiento con medicamentos antiepilépticos pueden iniciar la monoterapia con lacosamida.

La dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

• **Conversión a la monoterapia:**

Para los pacientes que se convertirán a la monoterapia con lacosamida, la dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

La dosis diaria de mantenimiento recomendada se debe mantener al menos durante 3 días antes de iniciar la conversión a la monoterapia con lacosamida. Se recomienda un retiro gradual del medicamento antiepiléptico concomitante durante al menos 6 semanas. Si el paciente recibe más de un medicamento antiepiléptico, los medicamentos antiepilépticos se deben retirar de forma secuencial.

No se han establecido la seguridad y eficacia de la lacosamida para la conversión simultánea a la monoterapia a partir de dos o más medicamentos antiepilépticos concomitantes.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Terapia de adición en adolescentes que pesen 50 Kg o más y en adultos

La dosis de inicio recomendada es de 50 mg dos veces al día, la cual deberá incrementarse a una dosis terapéutica inicial de 100 mg dos veces al día después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis de mantenimiento se puede aumentar adicionalmente en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta un máximo recomendado de dosis diaria de 400 mg (200 mg dos veces al día).

Inicio del tratamiento con lacosamida con una dosis de carga de lacosamida

El tratamiento con lacosamida (monoterapia inicial, conversión a la monoterapia y terapia de adición) también se puede iniciar el tratamiento con lacosamida con una única dosis de carga de 200 mg, seguida aproximadamente 12 horas más tarde por un régimen de dosis de mantenimiento de 100 mg dos veces al día (200 mg/día). En los pacientes, se puede iniciar una dosis de carga en situaciones en las que el médico determine que está garantizada la consecución rápida de la concentración plasmática de lacosamida en el estado estacionario y el efecto terapéutico. La dosis de carga debe administrarse bajo supervisión médica teniendo en cuenta el potencial para aumentar la incidencia de reacciones adversas en el Sistema Nervioso Central (SNC). La administración de una dosis de carga no ha sido estudiada en condiciones agudas como estado epiléptico.

Dependiendo de la respuesta y la tolerabilidad, la dosis de mantenimiento puede posteriormente incrementarse en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta una dosis diaria máxima recomendada de 400 mg (200 mg dos veces al día).

Descontinuación:

De acuerdo a la práctica clínica actual, en caso de que se deba descontinuar el uso de lacosamida, se recomienda que esto sea hecho gradualmente (por ejemplo, la dosis debe irse disminuyendo en 200 mg/semana).

Poblaciones Especiales:

Uso en pacientes en edad avanzada: No es necesario realizar reducción de las dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia con lacosamida en pacientes de edad avanzada con epilepsia es limitada. La depuración renal disminuida que se asocia a la edad con un aumento en los niveles del Área Bajo la Curva (ABC) debe considerarse en este tipo de pacientes.

Uso en pacientes con insuficiencia renal: En pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia renal leve y moderada ($CL_{CR} > 30$ mL/min) no es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y en adultos con una insuficiencia renal leve o moderada, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero un incremento de la dosis superior a (> 200 mg diarios) se debe realizar con precaución. En pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y adultos con insuficiencia renal grave ($CL_{CR} \leq 30$ mL/min) y en pacientes con enfermedad renal terminal se recomienda una dosis máxima de mantenimiento de 250 mg/día. En estos pacientes, la titulación de la dosis se debe realizar con precaución. Si está indicada una dosis de carga, en la primera semana se debe usar una dosis inicial de 100 mg seguida por un régimen de 50 mg dos veces al día. En pacientes pediátricos que pesan menos de 50 Kg con insuficiencia renal grave ($CL_{CR} \leq 30$ mL/min) y en aquellos con enfermedad terminal se recomienda una reducción del 25% de la dosis máxima.

En todos los pacientes que requieran hemodiálisis se recomienda un suplemento de hasta el 50% de la dosis diaria dividida inmediatamente después de finalizar la hemodiálisis.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento de los pacientes con enfermedad renal terminal debe hacerse con precaución debido a la escasa experiencia clínica y a la acumulación de un metabolito (sin actividad farmacológica conocida).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática: Se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día en pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y adultos con insuficiencia hepática de leve a moderada. El ajuste de la dosis en estos pacientes debe llevarse a cabo con precaución teniendo en cuenta la coexistencia de insuficiencia renal. En adolescentes y adultos que pesan 50 Kg o más, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución un incremento de la dosis superior a (>200 mg diarios). Basándose en los datos obtenidos en adultos, en pacientes pediátricos que pesan menos de 50 Kg con insuficiencia hepática de leve a moderada se debe aplicar una reducción del 25% de la dosis máxima. No se ha evaluado la farmacocinética de lacosamida en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Lacosamida se debe administrar a pacientes con insuficiencia hepática severa sólo cuando los beneficios terapéuticos compensen los posibles riesgos, la dosificación y administración necesita ser ajustada con cuidado observando los síntomas del paciente.

Pacientes pediátricos (a partir de 4 años y adolescentes que pesan menos de 50 Kg):

Vimpat® no está indicado como monoterapia en pacientes pediátricos entre 4 y 16 años de edad.

Terapia de Adición:

La dosis recomendada para pacientes pediátricos de 4 años a menores de 17 años de edad se incluye en la Tabla 1. En pacientes pediátricos de 4 años a menores de 17 años de edad, el régimen posológico recomendado depende del peso corporal y solo se recomienda ser administrado por vía oral. La dosis debe aumentarse en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad, a no más de una vez por semana. Los incrementos de titulación no deben exceder a los mostrados en la Tabla 1.

La dosis en adolescentes o niños de 50 Kg o más es la misma que en adultos (ver arriba).

Tabla 1: Dosis recomendada para la vía oral para pacientes pediátricos de 4 años en adelante*

Edad y peso corporal	Dosis inicial	Régimen de titulación	Dosis de mantenimiento
Pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más	50 mg dos veces al día (100 mg por día)	Incrementos de 50 mg dos veces al día (100 mg por día) cada semana	Terapia de Adición: 100 mg a 200 mg dos veces al día (200 mg a 400 mg por día)
Pacientes pediátricos que pesan 30 Kg o menos de 50 Kg	1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día)	Incrementos de 1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día) cada semana	Terapia de Adición: 2 mg/Kg a 4 mg/Kg dos veces al día (4 mg/Kg/día a 8 mg/Kg/día)
Pacientes pediátricos que pesan 11 Kg o menos de 30 Kg	1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día)	Incrementos de 1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día) cada semana	Terapia de Adición: 3 mg/Kg a 6 mg/Kg dos veces al día (6 mg/Kg/día a 12 mg/Kg/día)



Dosis de carga

No se ha estudiado la dosis de carga en niños menores de 17 años.

Sin embargo, en adolescentes o niños con un peso de 50 Kg o mayor, el tratamiento con lacosamida también se puede iniciar con una dosis de carga única por vía oral. La dosificación es la misma que en los adultos (ver arriba). Una dosis de carga se debe administrar bajo supervisión médica considerando la farmacocinética de la lacosamida, y el potencial de incidencia aumentado derivado de las reacciones adversas del SNC. La administración de una dosis de carga no se ha estudiado en condiciones agudas tales como un estado epiléptico.

Método de Administración:

Vimpat® se debe administrar dos veces al día.

El tratamiento con Vimpat® se puede iniciar ya sea por vía oral o por vía endovenosa.

Vimpat® puede tomarse con o sin alimentos.

Las tabletas no deben ser partidas.

Nuevas contraindicaciones:

Reacciones de hipersensibilidad a la lacosamida o a cualquiera de los excipientes.

Pacientes con alteraciones auriculoventriculares (bloqueo AV de segundo o tercer grado).

Embarazo, lactancia, niños menores de 4 años.

Nuevas precauciones y advertencias:

Mareo: El tratamiento con lacosamida se ha asociado con mareo el cual puede incrementar la ocurrencia de lesiones de tipo accidental o caídas. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de realizar actividades físicas con precaución hasta que se hayan familiarizado con los efectos potenciales de este medicamento.

Ritmo y conducción cardíaca: Se ha observado prolongación del intervalo PR en estudios clínicos.

Lacosamida debe utilizarse con cuidado en pacientes con potencial arritmogénico subyacente como es el caso de pacientes con problemas conocidos de conducción cardíaca o enfermedades cardíacas severas (por ejemplo, isquemia / infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca estructural o enfermedad del sistema de conducción por canales iónicos de sodio) o en pacientes tratados con medicamentos que afectan la conducción cardíaca, incluyendo antiarrítmicos y bloqueadores de canales de sodio.

En los estudios controlados con placebo de lacosamida en pacientes con epilepsia no se reportó fibrilación auricular o flutter; sin embargo, ambas situaciones se han reportado en estudios de etiqueta abierta en epilepsia y en la experiencia post-comercialización.

En la experiencia post-comercialización se ha reportado bloqueo AV (incluyendo bloqueo AV de segundo grado o mayor). En los pacientes con potencial arritmogénico, raramente se ha reportado taquicardia ventricular. En casos raros, estos eventos han resultado en asistolia, paro cardíaco y muerte en pacientes con potencial arritmogénico subyacente.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe advertir a los pacientes sobre los síntomas de la arritmia cardíaca (por ejemplo, pulso lento, rápido o irregular, palpitaciones, falta de aliento, sensación de desorientación, desmayo). Se debe instruir a los pacientes que acudan con un médico de inmediato en caso de que aparezca alguno de estos síntomas.

En los pacientes en quienes se desarrolle una arritmia cardíaca seria, se debe discontinuar la lacosamida y se deberá realizar una evaluación clínica completa del riesgo / beneficio antes de considerar la posibilidad de reiniciar la terapia.

Ideas suicidas y trastornos del comportamiento:

Se han reportado ideas suicidas y trastornos del comportamiento en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos demostró un pequeño incremento en el riesgo de ideas suicidas y trastornos del comportamiento. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento de este tipo de riesgo con lacosamida. Por lo tanto, estos pacientes deben ser monitoreados para la detección de signos de ideas suicidas y trastornos del comportamiento y se debe considerar un tratamiento apropiado. Los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos de buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de ideas suicidas o trastornos en el comportamiento.

Posibilidad de empeoramiento electroclínico en algunos síndromes epilépticos pediátricos específicos.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de lacosamida en pacientes pediátricos con síndromes epilépticos en los que pueden coexistir crisis focales y generalizadas.

Se recomienda precaución en el tratamiento con inhibidores potentes de CYP2C9 (p. ej., fluconazol) y CYP3A4 (p. ej., itraconazol, ketoconazol, ritonavir, claritromicina), los cuales pueden conducir a un incremento de la exposición sistémica a lacosamida. Tales interacciones no se han establecido *in vivo* pero son posibles en base a los datos *in vitro*.

Los inductores enzimáticos fuertes como la rifampicina o la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden reducir moderadamente la exposición sistémica a lacosamida. Por tanto, el inicio o el final del tratamiento con estos inductores enzimáticos debe hacerse con precaución.

Nuevas reacciones adversas:

Estudios clínicos

Panorama General:

Con base en el análisis del conjunto de datos de los estudios clínicos controlados en la terapia de adición con placebo en 1,308 pacientes con crisis parciales, un total de 61.9% de los pacientes aleatorizados a lacosamida y un 35.2% de los pacientes aleatorizados a placebo reportaron por lo menos 1 reacción adversa.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en los pacientes tratados con lacosamida fueron mareo, cefalea, náusea y diplopía. Estas por lo general se presentaron con una intensidad de leve a moderada. Algunas de ellas estaban relacionadas con la dosis administrada y mejoraron al reducir la dosis. La incidencia y severidad de las reacciones adversas relacionadas al SNC y al tracto gastrointestinal generalmente disminuyeron con el tiempo.



En todos estos estudios controlados, la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 12.2% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 1.6% para los pacientes aleatorizados a placebo. La reacción adversa más común que resultó en discontinuación del tratamiento con lacosamida fue el mareo.

El perfil de seguridad de la lacosamida reportado en el estudio clínico de la conversión a la monoterapia fue similar al perfil de seguridad reportado de los estudios clínicos combinados controlados con placebo en la terapia de adición. La tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16.2% para los pacientes asignados aleatoriamente a lacosamida a las dosis recomendadas de 300 y 400 mg/día. La reacción adversa más común que dio lugar a la suspensión de la terapia con lacosamida fue el mareo. El mareo, dolor de cabeza, náusea, somnolencia y fatiga fueron todos reportados con incidencias menores durante la fase de retiro del medicamento antiepiléptico y la fase de monoterapia en comparación con la fase de titulación.

Con base en el análisis de los datos de un estudio clínico de no-inferioridad de la monoterapia, el cual compara la lacosamida con carbamazepina de Liberación Controlada (LC), las reacciones adversas más comunes para lacosamida fueron dolor de cabeza y mareo. La tasa de discontinuación debida a las reacciones adversas fue del 10.6% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 15.6% para los pacientes aleatorizados a carbamazepina LC.

Listado de Reacciones Adversas:

La lista a continuación muestra las frecuencias de reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, las cuales han sido reportadas en los estudios clínicos. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$). Dentro de cada uno de los grupos de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en orden decreciente de seriedad.

- **Trastornos psiquiátricos.**
Frecuente: Depresión, estado de confusión, insomnio.
- **Trastornos del sistema nervioso.**
Muy frecuente: Mareo, cefalea.
Frecuente: Trastornos cognitivos, nistagmo, trastornos del balance, coordinación anormal, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, trastornos de la atención, hipoestesia, parestesia.
Poco frecuente: Síncope.
- **Trastornos oftalmológicos.**
Muy frecuente: Diplopía.
Frecuente: Visión borrosa.
- **Trastornos del oído y el laberinto.**
Frecuente: Vértigo, tinnitus.
- **Trastornos del tracto gastrointestinal.**
Muy frecuente: Náusea.
Frecuente: Vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.
- **Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.**
Frecuente: Prurito.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo.**
Frecuente: Espasmos musculares.
- **Trastornos generales y condiciones del sitio de administración.**
Frecuente: Alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad, sensación de embriaguez.
- **Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos.**
Frecuente: Caídas, laceraciones en la piel, contusión.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

El uso de lacosamida está asociado con incrementos en el intervalo PR relacionados con las dosis. Pueden presentarse reacciones adversas asociadas a la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo aurículo ventricular, síncope, bradicardia). En los pacientes con epilepsia la incidencia de la tasa de bloqueo AV de primer grado es poco común, 0.7%, 0%, 0.5% y 0% para Vimpat® 200 mg, 400 mg, 600 mg o placebo respectivamente. No se observó bloqueo AV de segundo grado o mayor en pacientes con epilepsia tratados con lacosamida.

La tasa de incidencia de síncope en un conjunto de estudios clínicos combinados de terapia de adición es poco común y no difiere entre pacientes (n = 944) con epilepsia tratados con lacosamida (0.1%) y pacientes con epilepsia (n = 364) tratados con placebo (0.3%). En el estudio clínico de monoterapia que compara lacosamida con la carbamazepina LC, el síncope se reportó en 7/444 (1.6%) de los pacientes con lacosamida y en 1/442 (0.2%) de los pacientes con carbamazepina LC.

En los estudios clínicos a corto plazo de lacosamida en pacientes con epilepsia, no se presentaron casos de fibrilación arterial o flutter; sin embargo, ambos han sido reportados en los ensayos de epilepsia de etiqueta abierta.

En ensayos controlados con lacosamida en pacientes adultos con crisis de inicio parcial que estaban tomando de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes se han observado anomalías en las pruebas de función hepática. En el 0.7% (7/935) de los pacientes tratados con lacosamida y en el 0% (0/356) de los pacientes tratados con placebo se observaron elevaciones de ALT a $\geq 3x$ ULN.

- **Administración de la dosis de carga:**

La incidencia de reacciones adversas en el SNC, tales como mareo, puede ser mayor después de una dosis de carga.

Experiencia post-comercialización:

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y mencionadas anteriormente, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en la experiencia post-comercialización. Los datos son insuficientes para respaldar un estimado de su incidencia en la población que va a ser tratada.

- **Trastornos del sistema linfático y circulatorio.**
Agranulocitosis.

- **Trastornos del sistema inmune.**
Reacciones de hipersensibilidad al medicamento.

En pacientes tratados con algunos agentes antiepilépticos se han reportado reacciones de hipersensibilidad en múltiples órganos, también conocidas como Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS). Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



rash y se pueden asociar con el compromiso de diferentes órganos y sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad multiorgánica, debe discontinuarse el uso de lacosamida.

- **Trastornos psiquiátricos.**

Intentos de suicidio, pensamientos suicidas, trastornos psicóticos, alucinación, agresión, agitación, estado eufórico.

- **Trastornos del sistema nervioso.**

Crisis: Se han informado muy pocos casos de empeoramiento de las crisis (incluida la aparición del estado epiléptico).

- **Trastornos cardíacos**

Taquicardia ventricular, bloqueo auriculoventricular, flutter auricular, fibrilación auricular, bradicardia.

Trastornos hepatobiliares.

Pruebas de función hepática anormales, incremento en las enzimas hepáticas (> 2x LSN).

- **Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.**

Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, urticaria, rash.

Población pediátrica:

En estudios controlados con placebo y en estudios abiertos (n = 408) de terapia de adición en niños a partir de 4 años de edad, el perfil de seguridad de lacosamida fue coherente con el perfil de seguridad observado en adultos, aunque se aumentó la frecuencia de algunas reacciones adversas (somnolencia, vómitos y convulsiones) y en pacientes pediátricos se notificaron reacciones adversas adicionales (nasofaringitis, pirexia, faringitis, disminución del apetito, letargo y conducta anormal): nasofaringitis (15.7 %), vómitos (14.7 %), somnolencia (14.0 %), mareo (13.5 %), pirexia (13.0 %), convulsiones (7.8 %), disminución del apetito (5.9 %), faringitis (4.7 %), letargo (2.7 %) y conducta anormal (1.7 %).

Un total del 67.8 % de los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 58.1 % de los pacientes aleatorizados a placebo notificaron, como mínimo, 1 reacción adversa.

El comportamiento y las funciones cognitivas y emocionales se determinaron mediante los cuestionarios Achenbach CBCL y BRIEF que se aplicaron en el momento inicial y a lo largo de todos los estudios y fueron principalmente estables durante el transcurso de los ensayos clínicos.

Nuevas interacciones:

Lacosamida debe emplearse con precaución en pacientes que están recibiendo tratamiento con otros medicamentos que se saben están asociados con prolongación del PR (incluyendo medicamentos antiepilépticos bloqueadores de canales de sodio) y en pacientes tratados con medicamentos antiarrítmicos. Sin embargo, un análisis de subgrupo en estudios clínicos no identificó un incremento en la magnitud de la prolongación de PR en pacientes con administración concomitante de carbamazepina o lamotrigina.



Datos *in vitro*:

En general los datos sugieren que lacosamida tiene un bajo potencial de interacción. Los estudios de metabolismo *in vitro* indican que lacosamida no induce la actividad enzimática de medicamentos que son metabolizados por el citocromo P450 y las isoformas CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 y 3A4. Lacosamida no inhibió al CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4/5 a las concentraciones plasmáticas observadas en los estudios clínicos.

Los datos *in vitro* sugieren que lacosamida tiene potencial de inhibir al CYP2C19 a concentraciones terapéuticas. Lacosamida no fue un sustrato o un inhibidor para la glicoproteína P.

Datos *in vivo*:

Los datos clínicos indican que lacosamida no inhibe ni induce el CYP2C19 y 3A4. Además, un estudio de interacción con omeprazol (inhibidor CYP2C19) no mostró ningún cambio clínicamente relevante en las concentraciones de lacosamida en plasma ni un efecto inhibitorio en la farmacocinética del omeprazol.

Medicamentos antiepilépticos:

En los estudios clínicos de interacción, lacosamida (400 mg/día) no afectó en forma significativa las concentraciones plasmáticas de carbamazepina (400 mg/día) ni de ácido valproico (600 mg/día). Las concentraciones plasmáticas de lacosamida tampoco se vieron afectadas por carbamazepina ni por ácido valproico.

En los estudios clínicos controlados con placebo, en pacientes con crisis parciales mostraron que las concentraciones plasmáticas en estado estable de levetiracetam, carbamazepina, epóxido de carbamazepina, lamotrigina, topiramato, derivado monohidroxi (MHD) de oxcarbazepina, fenitoína, ácido valproico, fenobarbital, gabapentina, clonazepam y zonisamida no se vieron afectadas por la ingesta concomitante de lacosamida a ninguna dosis.

Un análisis de farmacocinética de la población en diferentes grupos de edad estimó que el tratamiento concomitante con otros fármacos antiepilépticos conocidos como inductores de enzimas (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, a diferentes dosis) disminuyó en general la exposición sistémica de lacosamida en cerca del 25%.

Anticonceptivos orales:

En un estudio clínico de interacción no hubo una interacción clínicamente significativa entre lacosamida (400 mg/día) y los anticonceptivos orales con etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg). Las concentraciones de progesterona no se vieron afectadas cuando se co-administró este medicamento.

Otros:

Los estudios clínicos de interacción mostraron que lacosamida (400 mg/día) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de digoxina (0.5 mg una vez al día). No existe interacción clínicamente relevante entre lacosamida (400 mg/día) y metformina (500 mg tres veces al día).

Omeprazol (40 mg una vez al día) incrementó el ABC de lacosamida en un 19% (300 mg, una sola dosis) y dentro del intervalo de bioequivalencia aceptado. Por lo tanto, este efecto no se considera clínicamente significativo. Lacosamida (600 mg/día) no afectó la farmacocinética de una dosis única de omeprazol (40 mg).



La co-administración de warfarina con lacosamida no provoca un cambio clínicamente relevante en los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de la warfarina.

Unión a proteínas

Lacosamida tiene una baja unión a proteínas de menos del 15%. Por lo tanto, las interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos a través de la competencia por sitios de unión a proteínas se consideran poco probables.

Adicionalmente, la Sala no recomienda la información para prescribir por cuanto considera que el interesado debe:

-Retirar la frase: “Los resultados de los estudios de eficacia realizados en adultos pueden extrapolarse a niños menores a 4 años de edad, asumiendo que la dosis está establecida y se ha demostrado la seguridad”

-Incluir la siguiente información:

Embarazo:

Riesgo relacionado con la epilepsia y los medicamentos antiepilépticos en general
Todos los medicamentos antiepilépticos han mostrado en la descendencia de las mujeres epilépticas tratadas, una prevalencia de malformaciones de dos a tres veces mayor que la tasa en la población general, que es aproximadamente de un 3 %. En la población tratada se ha observado un aumento de malformaciones con politerapia, sin embargo, no ha sido aclarado en qué grado es responsable el tratamiento y/o la enfermedad.

Además, el tratamiento antiepiléptico efectivo no se debe interrumpir, ya que el agravamiento de la enfermedad es perjudicial tanto para la madre como para el feto.

En cuanto al inserto, sección “uso con otros medicamentos”, debe incluir:

Informe también a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos, ya que también pueden aumentar o disminuir el efecto de Vimpat en su organismo:

- Los medicamentos para las infecciones por hongos llamados fluconazol, itraconazol o ketoconazol; un medicamento para el VIH llamado ritonavir;
- Los medicamentos para las infecciones bacterianas llamados claritromicina o rifampicina;
- Una planta medicinal que se utiliza para tratar la ansiedad y la depresión leves llamada hierba de San Juan.
- Si alguno de los anteriores es aplicable en su caso (o no está seguro) hable con su médico o farmacéutico antes de tomar Vimpat.

Considerando lo anterior, la Sala no recomienda aprobar la información para prescribir e inserto, por cuanto no se ajustan al presente concepto.

3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1 HYPERTET®

Expediente : 20050932

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Radicado : 20191118578 / 20201031803
Fecha : 18/02/2020
Interesado : Grifols Colombia Ltda

Composición:

Cada jeringa prellenada por 1mL contiene Inmunoglobulina Humana antitetánica Gamaglobulina 90%, con potencia mínima antitetánica de 250U/mL

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

HyperTET® S/D se encuentra indicado para la profilaxis contra el tétanos después de una herida en pacientes con inmunización incompleta o reciente.

Contraindicaciones:

El riesgo de la enfermedad del tétanos una vez aparece es tal, que la administración del fármaco prima sobre cualquier contraindicación que éste pudiera tener.

Precauciones y advertencias:

Precauciones

General

HyperTET® S/D no debe ser administrado intravenosamente. La inyección intravenosa de inmunoglobulina concebida para uso intramuscular puede, ocasionalmente, ocasionar una caída precipitosa de la presión sanguínea, y un cuadro no diferente a la anafilaxis. Las inyecciones sólo deben ser hechas intramuscularmente y debe tenerse cuidado de tirar del émbolo de la jeringa antes de inyectar a fin de cerciorarse de que la aguja no se encuentra en un vaso sanguíneo. Las inyecciones intramusculares son preferiblemente administradas en el músculo deltoides de la parte superior del brazo o en la cara lateral del músculo del muslo. La región glútea no debe ser usada como sitio de inyección debido al riesgo de lesionar al nervio ciático.

La quimioprofilaxis contra el tétanos no es práctica ni útil en el manejo de heridas. La limpieza de las heridas, la debridación cuando se encuentra indicada, y la inmunización apropiada son importantes. La necesidad de toxoide tetánico (inmunización activa) con o sin TIG (inmunización pasiva), depende tanto de la condición de la herida como del historial de vacunación del paciente. Raramente se ha presentado tétanos entre personas con documentación de haber recibido una serie primaria de inyecciones de toxoide. No debe hacerse pruebas dérmicas. La inyección intradérmica de soluciones concentradas de IgG frecuentemente causa un área localizada de inflamación que puede ser malinterpretada como una reacción alérgica positiva. En realidad, esto no representa una alergia; más bien, es una irritación tisular localizada. La mala interpretación de los resultados de tales pruebas puede llevar al médico a no administrar la antitoxina humana necesaria para un paciente que de hecho no es alérgico a este material. Las verdaderas respuestas alérgicas a la IgG humana administrada de la manera intramuscular prescrita son raras. Aunque las reacciones sistémicas a las preparaciones de inmunoglobulina humana son raras, debe disponerse de epinefrina para tratar reacciones anafilácticas agudas.

Advertencias

HyperTET® S/D es hecho a partir de plasma humano. Los productos hechos a partir de plasma humano pueden contener agentes infecciosos, tales como virus, y, teóricamente, el agente de la enfermedad de Creutzfeldt - Jakob (CJD) que pueden causar enfermedad. El riesgo de que dichos productos transmitan un agente infeccioso ha sido reducido mediante la selección de los donantes de plasma en busca de exposición previa a ciertos virus, haciendo pruebas en busca de la presencia de ciertas infecciones virales en curso, y

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mediante la inactivación y/o remoción de ciertos virus. A pesar de estas medidas, dichos productos pueden aun potencialmente transmitir enfermedades. También existe la posibilidad de que agentes infecciosos desconocidos puedan encontrarse presentes en dichos productos. Los individuos que reciben infusiones de productos de sangre o plasma pueden desarrollar signos y/o síntomas de ciertas infecciones virales, particularmente hepatitis C. TODA infección que un médico considere que ha sido posiblemente transmitida por este producto debe ser reportada por el médico o por otro proveedor de cuidados de salud a Grifols Therapeutics LLC. [1-800-520-2807].

El médico debe discutir los riesgos y beneficios de este producto con el paciente, antes de prescribirlo o administrarlo al paciente.

HyperTET® S/D debe ser administrado con cautela a pacientes con historial de reacciones alérgicas sistémicas previas después de la administración de preparaciones de inmunoglobulina humana.

En pacientes que tienen trombocitopenia severa o cualquier trastorno de la coagulación que pueda contraindicar inyecciones intramusculares, HyperTET® S/D debe ser administrado sólo si los beneficios esperados sobrepasan a los riesgos.

Reacciones adversas:

A veces pudiera notarse un ligero dolor en el sitio de inyección y ligera elevación de la temperatura. La sensibilización a inyecciones repetidas de inmunoglobulina humana es extremadamente rara.

En el curso de inyecciones rutinarias de grandes números de personas con inmunoglobulina ha habido unos pocos casos aislados de edema angioneurótico, síndrome nefrótico y choque anafiláctico después de la inyección.

Interacciones:

Los anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina pudieran interferir con la respuesta a vacunas de virus vivos tales como aquellas contra el sarampión, parotiditis, polio y rubéola. Por tanto, el uso de tales vacunas debe ser pospuesto hasta aproximadamente 3 meses después de la administración de Inmunoglobulina Antitetánica (Humana) - HyperTET® S/D.

No se sabe de interacciones con otros productos.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Esquema de rutina de dosis profiláctica:

Adultos y niños de 7 años de edad o más: HyperTET® S/D, 250 unidades debe ser administrado mediante inyección intramuscular profunda. Al mismo tiempo, pero en una extremidad diferente y con una jeringa separada, debe administrarse los Toxoides Tetánico y Diftérico Adsorbidos (Para Uso en Adultos) (Td). Los adultos con historial incierto de haber completado una serie primaria de vacunación deben recibir una serie primaria usando el toxoide Td combinado. Para asegurar una protección continuada, debe administrarse dosis de refuerzo de Td cada 10 años.

Niños de menos de 7 años de edad: en niños pequeños la dosis profiláctica de rutina de HyperTET® S/D puede ser calculada mediante el peso corporal (4.0 unidades/kg). Sin embargo, puede ser aconsejable administrar la totalidad del contenido de la jeringa de HyperTET® S/D (250 unidades) independientemente del tamaño del niño, dado que teóricamente la misma cantidad de toxina será producida en el cuerpo de un niño por el organismo del tétanos infectante que la que sería producida en el cuerpo de un adulto. Al

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mismo tiempo, pero en una extremidad diferente y con una jeringa diferente, debe administrarse Toxoides Diftérico y Tetánico y Vacuna contra Pertussis Adsorbida (DTP) o Toxoides Diftérico y Tetánico Adsorbidos (DT) (para uso pediátrico), si la vacuna contra pertussis se encuentra contraindicada, debe administrarse según el inserto de producto del fabricante.

Nota: la inyección única de toxoide tetánico sólo inicia la serie para producir inmunidad activa en quien la recibe. El médico debe subrayarle al paciente la necesidad de inyecciones adicionales de toxoide en 1 mes y en 1 año. Sin esto, la serie de inmunización activa se encuentra incompleta. Si existe una contraindicación para usar preparaciones conteniendo toxoide tetánico para una persona que no ha completado una serie primaria de inmunización con toxoide tetánico y esa persona tiene una herida que no es ni limpia ni menor, sólo debe administrarse inmunización pasiva usando inmunoglobulina antitetánica.

Debe hacerse un intento exhaustivo para determinar si un paciente ha completado su vacunación primaria. Los pacientes con historiales de vacunación previa desconocidos o inciertos deben ser considerados como que no han recibido dosis previas de toxoide tetánico. Los pacientes que no han completado una serie primaria pueden requerir toxoide tetánico e inmunización pasiva al momento de la limpieza y debridación de la herida.

La siguiente tabla es una guía resumida para la profilaxis contra el tétanos en el manejo de heridas:

Guía para la profilaxis contra el tétanos en el manejo de heridas

Historial de inmunización contra el tétanos (dosis)	Heridas menores, limpias		Todas las demás heridas *	
	Td †	TIG ‡	Td	TIG
Incierto o menos de 3	Sí	No	Sí	Si
3 ó más §	No	No	No ¶	No

* Tales como, pero sin limitarse a, heridas contaminadas con polvo, heces, tierra, y saliva; heridas punzantes, avulsiones; y heridas resultantes de misiles, aplastamiento, quemaduras y congelamiento.

† Toxoides diftérico y tetánico de tipo para adultos. Si el paciente tiene menos de 7 años de edad, se prefiere DT o DTP más que el toxoide tetánico solo. Para personas de ≥ 7 años de edad, se prefiere Td más que el toxoide tetánico solo (véase Dosis y Administración).

‡ Inmunoglobulina Antitetánica (Humana).

§ Si sólo se ha recibido 3 dosis de toxoide tetánico líquido, debe administrarse una cuarta dosis de toxoide, preferiblemente un toxoide adsorbido.

|| Sí, si han transcurrido más de 10 años desde la última dosis.

¶ Sí, si han transcurrido más de 5 años desde la última dosis (refuerzos más frecuentes no son necesarios y pueden acentuar los efectos colaterales).

Tratamiento de casos activos de tétanos:

La terapia estándar para el tratamiento del tétanos activo incluyendo el uso de HyperTET® S/D debe ser implementada inmediatamente. La dosis debe ser ajustada según la severidad de la infección.



Sobredosis

Aunque no se dispone de datos, la experiencia clínica con otras preparaciones de inmunoglobulina sugiere que las únicas manifestaciones serían dolor y sensibilidad en el sitio de inyección.

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. 2019015307 emitido mediante Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.1, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos, para continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios del producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 3054784 (Rev. May-2019) allegado mediante radicado No. 20191118578

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.1, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada jeringa prellenada por 1mL contiene inmunoglobulina humana antitetánica Gamaglobulina 90%, con potencia mínima antitetánica de 250U/mL

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

HyperTET® S/D se encuentra indicado para la profilaxis contra el tétanos después de una herida en pacientes con inmunización incompleta o reciente.

Contraindicaciones:

El riesgo de la enfermedad del tétanos una vez aparece es tal, que la administración del fármaco prima sobre cualquier contraindicación que éste pudiera tener.

Precauciones y advertencias:

Precauciones

General

HyperTET® S/D no debe ser administrado intravenosamente. La inyección intravenosa de inmunoglobulina concebida para uso intramuscular puede, ocasionalmente, ocasionar una caída precipitosa de la presión sanguínea, y un cuadro no diferente a la anafilaxis. Las inyecciones sólo deben ser hechas intramuscularmente y debe tenerse cuidado de tirar del émbolo de la jeringa antes de inyectar a fin de cerciorarse de que la aguja no se encuentra en un vaso sanguíneo. Las inyecciones intramusculares son preferiblemente administradas en el músculo deltoides de la parte superior del brazo o en la cara lateral del músculo del muslo. La

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



región glútea no debe ser usada como sitio de inyección debido al riesgo de lesionar al nervio ciático.

La quimioprofilaxis contra el tétanos no es práctica ni útil en el manejo de heridas. La limpieza de las heridas, la debridación cuando se encuentra indicada, y la inmunización apropiada son importantes. La necesidad de toxoide tetánico (inmunización activa) con o sin TIG (inmunización pasiva), depende tanto de la condición de la herida como del historial de vacunación del paciente. Raramente se ha presentado tétanos entre personas con documentación de haber recibido una serie primaria de inyecciones de toxoide. No debe hacerse pruebas dérmicas. La inyección intradérmica de soluciones concentradas de IgG frecuentemente causa un área localizada de inflamación que puede ser malinterpretada como una reacción alérgica positiva. En realidad, esto no representa una alergia; más bien, es una irritación tisular localizada. La mala interpretación de los resultados de tales pruebas puede llevar al médico a no administrar la antitoxina humana necesaria para un paciente que de hecho no es alérgico a este material. Las verdaderas respuestas alérgicas a la IgG humana administrada de la manera intramuscular prescrita son raras. Aunque las reacciones sistémicas a las preparaciones de inmunoglobulina humana son raras, debe disponerse de epinefrina para tratar reacciones anafilácticas agudas.

Advertencias

HyperTET® S/D es hecho a partir de plasma humano. Los productos hechos a partir de plasma humano pueden contener agentes infecciosos, tales como virus, y, teóricamente, el agente de la enfermedad de Creutzfeldt - Jakob (CJD) que pueden causar enfermedad. El riesgo de que dichos productos transmitan un agente infeccioso ha sido reducido mediante la selección de los donantes de plasma en busca de exposición previa a ciertos virus, haciendo pruebas en busca de la presencia de ciertas infecciones virales en curso, y mediante la inactivación y/o remoción de ciertos virus. A pesar de estas medidas, dichos productos pueden aun potencialmente transmitir enfermedades. También existe la posibilidad de que agentes infecciosos desconocidos puedan encontrarse presentes en dichos productos. Los individuos que reciben infusiones de productos de sangre o plasma pueden desarrollar signos y/o síntomas de ciertas infecciones virales, particularmente hepatitis C. TODA infección que un médico considere que ha sido posiblemente transmitida por este producto debe ser reportada por el médico o por otro proveedor de cuidados de salud a Grifols Therapeutics LLC. [1-800-520-2807].

El médico debe discutir los riesgos y beneficios de este producto con el paciente, antes de prescribirlo o administrarlo al paciente.

HyperTET® S/D debe ser administrado con cautela a pacientes con historial de reacciones alérgicas sistémicas previas después de la administración de preparaciones de inmunoglobulina humana.

En pacientes que tienen trombocitopenia severa o cualquier trastorno de la coagulación que pueda contraindicar inyecciones intramusculares, HyperTET® S/D debe ser administrado sólo si los beneficios esperados superan a los riesgos.

Reacciones adversas:

A veces pudiera notarse un ligero dolor en el sitio de inyección y ligera elevación de la temperatura. La sensibilización a inyecciones repetidas de inmunoglobulina humana es extremadamente rara.



En el curso de inyecciones rutinarias de grandes números de personas con inmunoglobulina ha habido unos pocos casos aislados de edema angioneurótico, síndrome nefrótico y choque anafiláctico después de la inyección.

Interacciones:

Los anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina pudieran interferir con la respuesta a vacunas de virus vivos tales como aquellas contra el sarampión, parotiditis, polio y rubéola. Por tanto, el uso de tales vacunas debe ser pospuesto hasta aproximadamente 3 meses después de la administración de Inmunoglobulina Antitetánica (Humana) - HyperTET® S/D.

No se sabe de interacciones con otros productos.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Esquema de rutina de dosis profiláctica:

Adultos y niños de 7 años de edad o más:

HyperTET® S/D, 250 unidades debe ser administrado mediante inyección intramuscular profunda. Al mismo tiempo, pero en una extremidad diferente y con una jeringa separada, debe administrarse los Toxoides Tetánico y Diftérico Adsorbidos (Para Uso en Adultos) (Td). Los adultos con historial incierto de haber completado una serie primaria de vacunación deben recibir una serie primaria usando el toxoide Td combinado. Para asegurar una protección continuada, debe administrarse dosis de refuerzo de Td cada 10 años.

Niños de menos de 7 años de edad:

En niños pequeños la dosis profiláctica de rutina de HyperTET® S/D puede ser calculada mediante el peso corporal (4.0 unidades/kg). Sin embargo, puede ser aconsejable administrar la totalidad del contenido de la jeringa de HyperTET® S/D (250 unidades) independientemente del tamaño del niño, dado que teóricamente la misma cantidad de toxina será producida en el cuerpo de un niño por el organismo del tétanos infectante que la que sería producida en el cuerpo de un adulto. Al mismo tiempo, pero en una extremidad diferente y con una jeringa diferente, debe administrarse Toxoides Diftérico y Tetánico y Vacuna contra Pertussis Adsorbida (DTP) o Toxoides Diftérico y Tetánico Adsorbidos (DT) (para uso pediátrico), si la vacuna contra pertussis se encuentra contraindicada, debe administrarse según el inserto de producto del fabricante.

Nota: La inyección única de toxoide tetánico sólo inicia la serie para producir inmunidad activa en quien la recibe. El médico debe subrayarle al paciente la necesidad de inyecciones adicionales de toxoide en 1 mes y en 1 año. Sin esto, la serie de inmunización activa se encuentra incompleta. Si existe una contraindicación para usar preparaciones conteniendo toxoide tetánico para una persona que no ha completado una serie primaria de inmunización con toxoide tetánico y esa persona tiene una herida que no es ni limpia ni menor, sólo debe administrarse inmunización pasiva usando inmunoglobulina antitetánica.

Debe hacerse un intento exhaustivo para determinar si un paciente ha completado su vacunación primaria. Los pacientes con historiales de vacunación previa desconocidos o inciertos deben ser considerados como que no han recibido dosis previas de toxoide tetánico. Los pacientes que no han completado una serie primaria

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pueden requerir toxoide tetánico e inmunización pasiva al momento de la limpieza y debridación de la herida.

La siguiente tabla es una guía resumida para la profilaxis contra el tétanos en el manejo de heridas:

Guía para la profilaxis contra el tétanos en el manejo de heridas

Historial de inmunización contra el tétanos (dosis)	Heridas menores, limpias		Todas las demás heridas *	
	Td †	TIG ‡	Td	TIG
Incierto o menos de 3	Sí	No	Sí	Si
3 ó más §	No	No	No ¶	No

* Tales como, pero sin limitarse a, heridas contaminadas con polvo, heces, tierra, y saliva; heridas punzantes, avulsiones; y heridas resultantes de misiles, aplastamiento, quemaduras y congelamiento.

† Toxoides diftérico y tetánico de tipo para adultos. Si el paciente tiene menos de 7 años de edad, se prefiere DT o DTP más que el toxoide tetánico solo. Para personas de ≥ 7 años de edad, se prefiere Td más que el toxoide tetánico solo (véase Dosis y Administración).

‡ Inmunoglobulina Antitetánica (Humana).

§ Si sólo se ha recibido 3 dosis de toxoide tetánico líquido, debe administrarse una cuarta dosis de toxoide, preferiblemente un toxoide adsorbido.

|| Sí, si han transcurrido más de 10 años desde la última dosis.

¶ Sí, si han transcurrido más de 5 años desde la última dosis (refuerzos más frecuentes no son necesarios y pueden acentuar los efectos colaterales).

Tratamiento de casos activos de tétanos:

La terapia estándar para el tratamiento del tétanos activo incluyendo el uso de HyperTET® S/D debe ser implementada inmediatamente. La dosis debe ser ajustada según la severidad de la infección.

Sobredosis

Aunque no se dispone de datos, la experiencia clínica con otras preparaciones de inmunoglobulina sugiere que las únicas manifestaciones serían dolor y sensibilidad en el sitio de inyección.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 18.2.0.0.N10, literal b (gammaglobulinas específicas)

De acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 2.1 del plan de gestión de riesgos-PGR se considera que los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido la Sala. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 3054784 (Rev. May-2019) allegado mediante radicado No. 20191118578.

Por último, teniendo en cuenta que el producto se encuentra en proceso de renovación, y ha sido evaluado por el laboratorio del INVIMA a través del proceso de liberación y no se han evidenciado cambios en la consistencia lote a lote de los datos de la prueba de esterilidad en producto terminado, de acuerdo a lo requerido en la normatividad vigente, el interesado debe complementar en la solicitud del registro sanitario la información que solicita el laboratorio de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías respecto a esta prueba, la cual se detallará en el Acto Administrativo.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.6.2 MAGNION 50 UI

Expediente : 20057354
Radicado : 20191138221 / 20191192209 / 20201089754
Fecha : 19/05/2020
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene 50 UI de Toxina de Clostridium botulinum tipo A

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado

Indicaciones:

Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías por su acción como agente inhibidor de la liberación de acetil colina presináptica:

Oftalmología: blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía, estrabismo y distonía focal.

Neurología: coadyuvante o alternativo en parálisis cerebral, tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales, espasticidad, distonías, mioclonías que cursen con fenómenos distónicos, espasmo hemifacial, cefalea tensional, tortícolis espasmódico.

Urología: hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga.

Otorrinolaringología: temblor palatal esencial, disfonía espasmódica.

Dermatología: hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales.

Traumatología/ortopedia: coadyuvante en padecimientos espásticos, de cuello y espina dorsal asociados a contracturas patológicas que no han respondido a ninguna otra medida terapéutica. Bruxismo temporo - maxilar.

Proctología: fisura anal.

Gastroenterología: acalasia en casos de que no pueda hacerse dilatación neumática o cirugía.

Otros: tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales.

Migraña crónica: Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica

Contraindicaciones:

Magnion® no debe administrarse en:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los ingredientes de la formulación de Magnion®.
- Pacientes con trastornos neuromusculares o de la unión neuromuscular (por ejemplo, Miastenia Gravis, Lambert-Eaton, Síndrome de Down, Esclerosis lateral amiotrófica). Estas enfermedades pueden ser exacerbadas por la actividad relajante muscular del fármaco.
- Pacientes con desordenes respiratorios severos.
- Embarazo y lactancia.
- Pacientes con infecciones en el sitio de la inyección.

Precauciones y advertencias:

Magnion® debe ser administrado por un profesional médico con la debida calificación y experiencia para su uso, siguiendo las dosis y frecuencia de administración recomendadas.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Embarazo: No se dispone de datos suficientes sobre el uso de la toxina botulínica en mujeres embarazadas.

Los estudios de reproducción en animales con toxina botulínica han mostrado que existe toxicidad. Se desconoce el riesgo potencial en humanos, por lo tanto, no se recomienda el uso de Magnion® durante el embarazo.

Lactancia: Se desconoce si la toxina botulínica tipo A se excreta en la leche materna, por lo que no se recomienda el uso de Magnion® durante la lactancia.

Pediatría: Magnion® ha sido utilizado con éxito durante el tratamiento de la espasticidad asociada a parálisis cerebral en niños desde los 2 a los 10 años de edad.

La dosis total administrada y la periodicidad del tratamiento dependen de la evolución del cuadro clínico y del criterio médico.

No se ha demostrado la eficacia y seguridad de la toxina botulínica tipo A en el tratamiento de blefaroespasmos y líneas glabellares en menores de 18 años, por lo que no se recomienda el uso de Magnion® en la población adolescente y pediátrica, con este tipo de objetivo terapéutico.

Geriatría: Los estudios de Magnion® han sido en poblaciones adultas hasta los 75 años, en donde todos los pacientes independientemente de la edad han recibido la misma dosificación, sin embargo, se recomienda en este grupo de personas la menor dosis efectiva.

Oftalmología: En los tejidos blandos del párpado se puede producir equimosis fácilmente. Este efecto se reduce aplicando presión inmediata en el sitio de inyección.

Debido a la actividad anticolinérgica de la toxina botulínica tipo A, se deberá tener especial precaución cuando se decida tratar con Magnion® a pacientes con riesgo de Glaucoma de ángulo cerrado.

El parpadeo reducido debido a la inyección de toxina botulínica tipo A en el músculo orbicular, puede conducir a lesión corneal. Se debe comprobar cuidadosamente la sensibilidad de la córnea en aquellos ojos que hayan sido operados previamente, para no inyectar en la región del párpado inferior y evitar el ectropión. Se debe verificar y tratar cualquier defecto epitelial en la zona. En presencia de alguno de estos casos, puede ser necesario el uso de gotas protectoras, pomadas, lentes de contacto blandos o el cierre del ojo mediante parches u otros medios.

La toxina botulínica tipo A puede producir posibles efectos de debilidad muscular remota al sitio de inyección. Los síntomas pueden incluir debilidad muscular, disfagia, neumonía por aspiración, trastornos del habla y depresión respiratoria. Estas reacciones pueden ser potencialmente fatales. Los pacientes que presenten alguno de estos síntomas después de la administración de Magnion® deben acudir de inmediato a un centro asistencial y consultar con un médico.

Pacientes con historia de trastornos neurológicos subyacentes, disfagia o aspiración, si requieren ser tratados con Magnion® debe ser bajo extrema precaución por un médico especialista y solo si los beneficios superan los riesgos.

Se han notificado raramente reacciones de hipersensibilidad graves y/o inmediatas que incluyen anafilaxia, enfermedad del suero, urticaria, edema de tejidos blandos y disnea con el uso de toxina botulínica tipo A.

Algunas de estas reacciones se han descrito con el uso de toxina botulínica tipo A sola o junto con otros productos asociados a otras reacciones similares.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se producen tales reacciones tras la aplicación de Magnion® se debe interrumpir el tratamiento e instituir una terapia médica apropiada.

Algunos pacientes tratados con dosis terapéuticas de toxina botulínica tipo A pueden experimentar debilidad muscular exagerada. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes presentan un riesgo mayor de sufrir este tipo de reacciones adversas.

Se debe tener extrema precaución en la administración de Magnion® en pacientes con neuropatías motoras periféricas (esclerosis lateral amiotrófica) o en pacientes con trastornos de la transmisión neuromuscular

(Miastenia Gravis, Eaton-Labert), ya que este tipo de personas pueden tener una sensibilidad aumentada a la toxina botulínica tipo A, lo que puede dar lugar a debilidad muscular excesiva y por consiguiente presentan un riesgo aumentado de efectos sistémicos clínicamente significativos como disfagia o insuficiencia respiratoria grave, aun cuando se usen dosis terapéuticas usuales, por lo cual no se recomienda el uso de Magnion® en este tipo de pacientes.

Se debe tener precaución al administrar Magnion® cuando exista inflamación en el sitio de la inyección propuesto o cuando exista excesiva debilidad o atrofia en el músculo diana.

Las fluctuaciones del efecto clínico durante el uso repetido de la toxina botulínica tipo A pueden ser debidas a los distintos procedimientos de reconstitución del contenido del vial, intervalos de inyección, músculos inyectados y las variaciones propias de los valores de potencia derivados del método biológico empleado.

La formación de anticuerpos neutralizantes a la toxina botulínica tipo A, puede reducir la eficacia del tratamiento, ya que inactiva la actividad biológica de este principio activo. Los resultados de algunos estudios sugieren que las inyecciones de toxina botulínica tipo A a intervalos más frecuentes o en dosificaciones más altas, pueden tener un incremento en la incidencia de formación de anticuerpos.

Magnion® contiene albumina sérica humana. Cuando se administran medicamentos preparados a partir de suero o plasma, no se puede descartar completamente la posibilidad de enfermedades infecciosas causadas por la transmisión de agentes infecciosos. Para reducir el riesgo de transmisión de este tipo de entidades, se aplican controles estrictos en la selección de los donantes de sangre y de sus donaciones, tomando las precauciones necesarias y adecuadas, incluyendo procesos de inactivación de virus en los procesos de producción.

Como con cualquier otro tipo de inyección, se pueden producir lesiones asociadas al procedimiento de inoculación, como infección, dolor, inflamación, parestesia, hipoestesia, hinchazón, edema, eritema y/o hemorragia o hematoma localizados. El dolor asociado al pinchazo con la aguja y la ansiedad puede dar lugar a respuestas vaso-vagales (síncope o hipotensión).

Se debe tener cuidado al realizar inyecciones de Magnion® cerca de estructuras anatómicas vulnerables.

No se puede predecir a priori el efecto de la toxina botulínica tipo A, sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinaria. Sus efectos solo se pueden evaluar después del tratamiento.

Reacciones adversas:

- Generales: Se han reportado en muy raras ocasiones muertes atribuibles al uso de toxina botulínica, la gran mayoría de ellas asociadas a disfagia y/o broncoaspiración. En otras ocasiones se han presentado arritmias o infartos agudos del miocardio, sin que se haya podido establecer una verdadera relación de causalidad.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Los eventos adversos que principalmente se presentan son rash cutáneo, prurito o reacciones alérgicas, los cuales se hacen manifiestos durante la primera semana después de la aplicación de la toxina botulínica, y su duración es variable. La debilidad muscular local, puede estar asociada a la difusión del efecto farmacológico del producto.
- Estrabismo: Algunos músculos extraoculares adyacentes al sitio de la inyección, pueden verse afectados, causando ptosis o desviación vertical. La incidencia de este tipo de eventos que se ha reportado es de 15.7% y 16.9% respectivamente. Eventualmente la parálisis inducida por el tratamiento puede asociarse a la presencia de visión borrosa o desorientación espacial, la cual requiere de la oclusión temporal del ojo afectado.
- Blefaroespasmos: Hasta en un 38% de los pacientes tratados con toxina botulínica por esta condición presentan un evento adverso. Los más frecuentes son ptosis, lagoftalmos u ojo seco, siendo leves en la mayoría de los casos.
- Líneas glabellares: En los estudios de Magnion® para el tratamiento de las líneas glabellares, se hallaron 28.4% de pacientes con eventos adversos asociados al tratamiento. Todos ellos fueron leves o moderados y no se halló ningún evento adverso serio. Los más frecuentes fueron infecciones en el sitio de la aplicación (7.5%) y desórdenes generales (4.5%). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia incluyen dolor de cabeza difuso y/o dolor de cabeza localizados; debilidad local de los músculos inyectados representa la acción farmacológica esperada, mientras que la debilidad del músculo cercano también puede ocurrir debido a la propagación de toxinas.
- Gastrointestinales:
 - ✓ Se han reportado muertes como complicación de disfagia severa con la toxina botulínica. En pacientes con distonía cervical, se notificó disfagia en el 19% de los pacientes. La mayoría de las disfagias se informaron como leves o moderadas, sin embargo, la disnea acompañó la disfagia en aproximadamente el 20% de estos casos.
 - ✓ Muy frecuentes (10% o más): disfagia (hasta 19%)
 - ✓ Frecuentes (1% a 10%): estreñimiento, náuseas
 - ✓ Poco frecuentes (0.1% a 1%): sequedad oral. Frecuencia no informada: dificultad para tragar, dolor en la mandíbula. Informes posteriores a la comercialización: dolor abdominal, diarrea, boca seca, vómitos, anorexia.
- Respiratorios:

Los pacientes en los ensayos de espasticidad de las extremidades superiores que tenían una función respiratoria estable y reducida al inicio del estudio experimentaron un mayor cambio en la tasa de eventos en la capacidad vital forzada (disminución del 15% o más o 20% o más) en comparación con el placebo. Estas diferencias con el placebo no fueron estadísticamente significativas, pero notables. Entre los pacientes con enfermedad pulmonar restrictiva de etiología neuromuscular e hiperactividad del detrusor asociada con una afección neurológica, la tasa de eventos de disminución de la capacidad vital forzada (FVC) fue de 15% o 20% o más, también fue mayor en pacientes tratados en comparación con placebo.

La bronquitis se ha informado con mayor frecuencia en pacientes tratados por espasticidad de las extremidades superiores (3% frente a 1%) en comparación con placebo. En pacientes con función pulmonar reducida tratados por espasticidad de las extremidades superiores, las infecciones del tracto respiratorio superior se informaron con mayor frecuencia en pacientes tratados en comparación con placebo (hasta 11% frente a 6%).

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes tratados por espasticidad de miembros inferiores, las infecciones del tracto respiratorio superior se informaron con mayor frecuencia en comparación con placebo (2% frente a 1%).

En pacientes pediátricos tratados por espasticidad de las extremidades superiores, las infecciones del tracto respiratorio superior se informaron con mayor frecuencia en comparación con placebo (17% [6 unidades/kg]; 10% [3 unidades/kg]; 9% [placebo]).

Muy frecuentes (10% o más): infección del tracto respiratorio superior

Frecuentes (1% a 10%): bronquitis, tos, rinitis, disnea, faringitis, rinorrea, congestión nasal.
Informes posteriores a la comercialización: neumonía por aspiración, depresión respiratoria y/o insuficiencia respiratoria.

- Sistema nervioso:

Frecuentes (1% a 10%): dolor de cabeza, empeoramiento de la migraña, paresia facial, mareos, hipertonía, trastornos del habla, convulsiones

Poco frecuentes (0.1% a 1%): vértigo

Frecuencia no reportada: VII trastorno nervioso

Informes posteriores a la comercialización: plexopatía braquial, parálisis facial, hipoestesia, entumecimiento localizado, miastenia gravis, parestesia, neuropatía periférica, radiculopatía, síncope.

- Genitourinario:

Muy frecuentes (10% o más): infección del tracto urinario (hasta 26%), retención urinaria (hasta 17%)

Frecuentes (1% a 10%): disuria, hematuria, bacteriuria, volumen residual de orina

En ensayos en pacientes con vejiga hiperactiva (VH), las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia dentro de las primeras 12 semanas después de la inyección intradetrusor fueron infección del tracto urinario (ITU; 18%), disuria (9%), retención urinaria (6%), bacteriuria (4%) y volumen residual de orina (3%). Se observó una mayor incidencia de ITU en pacientes con diabetes que en aquellos sin diabetes (31% vs 26%). La incidencia de ITU aumentó en pacientes que experimentaron un volumen máximo de orina residual post-vacío (PVR) de más de 200 ml después de la inyección en comparación con aquellos cuyo volumen de orina PVR fue de 200 ml o menos (44% frente a 23%).

Entre los pacientes con hiperactividad del detrusor asociada con una condición neurológica, la infección del tracto urinario y la retención urinaria ocurrieron en 24% y 17%, respectivamente.

- Musculoquelético:

Frecuentes (1% a 10%): dolor en las extremidades, debilidad muscular, astenia, dolor de espalda, hipertonía, rigidez, caída, trastornos de la marcha, espasmo muscular, dolor de cuello, rigidez musculoesquelética, mialgia

Poco frecuentes (0.1% a 1%): dolor de mandíbula

Informes posteriores a la comercialización: denervación/atrofia muscular, espasmos musculares localizados/contracciones musculares involuntarias, disartria.

- Cardiovascular:

Frecuentes (1% a 10%): hipertensión

Frecuencia no informada: arritmia, infarto de miocardio (a veces mortal)

- Local:

Frecuentes (1% a 10%): dolor en el lugar de la inyección

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Ocular:

Muy frecuentes (10% o más): Ptosis (hasta 21%)

Frecuentes (1% a 10%): ptosis del párpado, ptosis de la frente, queratitis punteada superficial, ojo seco

Poco frecuentes (0.1% a 1%): edema de párpados, infección ocular, diplopía, hemorragia retrobulbar

Muy raros (menos del 0.01%): perforación corneal

Frecuencia no informada: irritación, lagrimeo, lagofthalmos, fotofobia, ectropión, queratitis, diplopía, hinchazón local de la piel del párpado que dura varios días después de la inyección del párpado, parpadeo reducido (por la inyección del músculo orbicular que puede conducir a una exposición corneal grave) defecto epitelial persistente

Informes posteriores a la comercialización: trastornos visuales, estrabismo, visión borrosa.

- Hipersensibilidad:

Se ha informado un caso fatal de anafilaxia; en este caso, se usó lidocaína como diluyente y, por lo tanto, no se puede determinar el agente causal.

Frecuencia no informada: anafilaxia, enfermedad del suero, urticaria, edema de partes blandas, disnea

- Otros:

Frecuentes (1% a 10%): fatiga, astenia, fiebre,

Frecuencia no informada: parálisis facial focal, síncope, exacerbación de miastenia gravis

Informes posteriores a la comercialización: hipoacusia, hipoestesia, malestar general, radiculopatía, acúfenos

- Dermatológica:

Frecuentes (1% a 10%): prurito, opresión en la piel

Frecuencia no informada: erupción cutánea difusa

Informes posteriores a la comercialización: alopecia (incluida la madarosis), hiperhidrosis, prurito, erupción cutánea, eritema multiforme, dermatitis psoriasiforme, erupción psoriasiforme

- Inmunológico:

Frecuentes (1% a 10%): síndrome gripal, infección

Frecuencia no informada: inmunogenicidad (formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina botulínica tipo A que puede reducir la efectividad de la terapia)

- Hematológico:

Frecuentes (1% a 10%): hemorragia

- Psiquiátrico:

Frecuentes (1% a 10%): ansiedad

Interacciones: No aplica

Vía de administración: Intramuscular e intradérmica

Dosificación y Grupo etario:

Las unidades de toxina botulínica no son intercambiables de un producto a otro.

- Pacientes de edad avanzada: No se requiere un ajuste específico de dosis para los pacientes de edad avanzada. La dosificación inicial debería comenzar por la menor

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dosis recomendada para cada indicación. Para inyecciones repetidas, se recomienda la menor dosis efectiva con el mayor intervalo entre inyecciones indicado clínicamente. Se debe tratar con precaución a pacientes de edad avanzada con antecedentes médicos significativos y medicación concomitante.

- Población pediátrica: No se ha demostrado la seguridad y eficacia de MAGNION en el tratamiento de cada indicación individual en niños y adolescentes menores de la edad que aparece a continuación: (No hay datos disponibles).
 - Blefaroespasma/espasmo hemifacial 12 años
 - Distonía cervical 12 años
 - Espasticidad focal asociada con parálisis cerebral pediátrica 2 años
 - Espasticidad de miembro superior e inferior secundaria a un ictus 18 años
 - Migraña crónica 18 años
 - Vejiga hiperactiva e Hiperactividad Neurogénica del Detrusor 18 años
 - Hiperhidrosis primaria de la axila 12 años (experiencia limitada en adolescentes entre 12 y 17 años de edad)

En general no se han establecido los niveles de dosis óptimos válidos ni el número de puntos de inyección por músculo en todas las indicaciones. En estos casos, el médico preparará los regímenes individuales de tratamiento. Los niveles óptimos de dosis deben determinarse mediante titulación.

Dosis en indicaciones aprobadas. dosis total máxima en cada indicación

Guía de administración.

- Espasticidad focal asociada con parálisis cerebral infantil

Aguja recomendada: Aguja estéril de 23-26 gauge / 0,60-0,45 mm

Guía de administración: Se administra la dosis dividida en dos inyecciones, una en la cabeza medial y otra en la lateral del músculo gastrocnemio (gemelos de la pantorrilla) afectado.

- Dosis recomendada:

Hemiplejía: la dosis inicial recomendada es de 4 Unidades/kg de peso corporal en el miembro afectado.

Diplejía: la dosis inicial recomendada es de 6 Unidades/kg de peso corporal dividida entre los miembros afectados.

- Dosis total máxima: 200 Unidades

Espasticidad de miembro superior secundaria a un ictus

Aguja recomendada: Aguja estéril de calibre 25, 27 ó 30. La longitud de la aguja se determinará en función de la profundidad y localización del músculo.

Guía de administración: Puede ser útil localizar la musculatura afectada mediante electromiografía o técnicas de neuroestimulación. La inyección del producto en múltiples puntos permitirá un contacto más uniforme entre MAGNION y las áreas musculares inervadas, lo cual es especialmente útil en los músculos de mayor tamaño.

Dosis recomendada: La dosis exacta y el número de puntos de inyección se ajustarán en cada caso de forma individual, según el tamaño, número y localización de los músculos

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



afectados, de la gravedad de la espasticidad, de la presencia de debilidad muscular local y de la respuesta del paciente al tratamiento previo.

Dosis total máxima: En ensayos clínicos controlados y en abiertos no controlados, se administraron en cada sesión de tratamiento, dosis de entre 200 y 240 Unidades distribuidas entre los músculos seleccionados. No se debe reinyectar antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la última inyección.

- Espasticidad de miembro inferior secundaria a un ictus

Aguja recomendada: Aguja estéril de calibre 25, 27 ó 30. La longitud de la aguja se determinará en función de la profundidad y localización del músculo.

Guía de administración: Puede ser útil localizar la musculatura afectada mediante electromiografía o técnicas de neuroestimulación. La inyección del producto en múltiples puntos permitirá un contacto más uniforme entre MAGNION y las áreas musculares inervadas, lo cual es especialmente útil en los músculos de mayor tamaño.

Dosis recomendada: La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de miembro inferior en adultos que afecta al tobillo es de 300 Unidades divididas entre 3 músculos.

- Blefaroespasma/ Espasmo hemifacial

Aguja recomendada: Aguja estéril, de calibre 27-30/ 0,40-0,30 mm

Guía de administración: No se requiere guía electromiográfica.

Dosis recomendada: La dosis inicial recomendada es de 1,25-2,5 Unidades inyectada en – los músculos orbiculares del ojo medial y lateral del párpado superior y en el músculo orbicular del ojo lateral del párpado inferior. Si los espasmos interfieren con la visión también se pueden administrar inyecciones adicionales en la región de las cejas, en el músculo orbicular lateral y en la región facial superior.

Dosis total máxima: La dosis inicial no debe exceder las 25 Unidades por ojo. En el tratamiento del blefaroespasma la dosis total nunca debe exceder las 100 Unidades cada 12 semanas

- Disonía cervical

Aguja recomendada: Aguja del tamaño apropiado (generalmente de calibre 25-30 / 0,50 – 0,30 mm).

Guía de administración: En ensayos clínicos, el tratamiento de la distonía cervical generalmente implica la inyección de MAGNION en el músculo(s) esternocleidomastoideo, en el elevador de la escápula, escaleno, esplenio de la cabeza, semiespinal, largo del cuello y/o trapecio. Esta lista no es exhaustiva ya que cualquiera de los músculos responsables de controlar la posición de la cabeza puede estar implicado y por tanto requerir tratamiento. Para seleccionar la dosis adecuada, se debe tener en cuenta la masa muscular y el grado de hipertrofia o atrofia muscular. Los patrones de activación muscular pueden cambiar de forma espontánea en la distonía cervical sin que exista un cambio en la manifestación clínica de la distonía. En caso de existir alguna dificultad para aislar músculos individuales, las inyecciones se deben realizar con ayuda electromiográfica.

Dosis recomendada: No se deben inyectar más de 200 Unidades totales en la primera sesión de terapia, ajustando la dosis en las sesiones siguientes en función de la respuesta inicial. Al igual que con cualquier tratamiento farmacológico, se debe iniciar el mismo con la dosis eficaz más baja en pacientes que no lo hayan recibido previamente. No se deben inyectar más de 50 Unidades en un solo punto. Tampoco se deben administrar más de 100

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Unidades en el músculo esternocleidomastoideo. Para reducir al mínimo la incidencia de disfagia, no se debería inyectar el esternocleidomastoideo bilateralmente.

Dosis total máxima: No se debe exceder una dosis total de 300 Unidades en ninguna sesión. El número óptimo de puntos de inyección depende del tamaño del músculo. No se recomienda repetir el tratamiento en intervalos inferiores a 10 semanas.

- Cefalea Tensional

Aguja recomendada: Aguja de calibre 30 gauge y 1,25 cm de largo

Guía de administración: La cefalea tensional debe diagnosticarse y MAGNION debe administrarse exclusivamente bajo la supervisión de los médicos expertos en el tratamiento de la cefalea tensional. Las inyecciones deben dividirse en siete zonas musculares específicas de la cabeza y el cuello, tal como se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesaria una aguja de 2,5 cm en la región del cuello para los pacientes con músculos del cuello sumamente gruesos. Con la excepción del músculo prócer, que debe inyectarse en un punto (línea media), se debe inyectar todos los músculos en ambos lados, administrándose la mitad del número de inyecciones en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello, y la otra mitad, en el derecho. Si existe una o varias localizaciones predominantes del dolor, pueden administrarse más inyecciones en uno o ambos lados, hasta en tres grupos específicos de músculos (occipital, temporal y trapecio).

Dosis recomendada: De 155 a 195 Unidades, administradas por vía intramuscular (IM), en inyecciones de 0,1 ml (5 Unidades), en 31 y hasta 39 puntos.

- Vejiga hiperactiva

Aguja recomendada: Se puede utilizar un cistoscopio rígido o flexible. La aguja de la inyección debe rellenarse con aproximadamente 1 ml de MAGNION reconstituido antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar el aire.

Guía de administración: Antes de la inyección, puede utilizarse una instilación intravesical de anestésico local diluido (con o sin sedación) según la práctica del centro. Si se realiza una instilación con anestésico local, la vejiga debe vaciarse y enjuagarse con solución salina estéril antes de continuar con los siguientes pasos del procedimiento.

Se inyecta MAGNION reconstituido (100 Unidades/10 ml) en el músculo detrusor con ayuda de un cistoscopio rígido o flexible, evitando el trígono y la base. La vejiga debe instilarse con suficiente solución salina con el fin de alcanzar una visualización adecuada para las inyecciones, pero debe evitarse la sobre distensión.

Debe introducirse la aguja aproximadamente 2 mm en el detrusor y las 20 inyecciones, de 0,5 ml cada una (volumen total de 10 ml), deben administrarse con una distancia de en torno a 1 cm (ver el diagrama). En la inyección final, debe inyectarse aproximadamente 1 ml de solución salina estéril, de modo que se administre la dosis completa. Tras administrar las inyecciones, la solución salina empleada para la visualización de la pared de la vejiga no debe vaciarse para que los pacientes puedan probar su capacidad de vaciado antes de abandonar la clínica. Debe mantenerse al paciente en 12 observación durante al menos 30 minutos después de las inyecciones y hasta que se haya producido un vaciado espontáneo.

Dosis recomendada: La dosis recomendada es de 100 Unidades de MAGNION en inyecciones de 0,5 ml (5 Unidades) administradas en 20 puntos del detrusor.

- Incontinencia urinaria debida a hiperactividad neurogénica del detrusor

Aguja recomendada: Se puede utilizar un cistoscopio rígido o flexible. La aguja de la inyección debe rellenarse con aproximadamente 1 ml de MAGNION reconstituido antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar el aire.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Guía de administración: Antes de la inyección, puede utilizarse una instilación intravesical de anestésico diluido (con o sin sedación) o bien anestesia general. Si se realiza una instilación con anestésico local, la vejiga debe vaciarse y enjuagarse con solución salina estéril antes de continuar con los siguientes pasos del procedimiento de inyección.

Se inyecta MAGNION reconstituido (200 Unidades/30 ml) en el músculo detrusor con ayuda de un cistoscopio rígido o flexible, evitando el trigono y la base. La vejiga debe instilarse con suficiente solución salina para alcanzar una visualización adecuada para las inyecciones, pero debe evitarse la sobre distensión.

Debe introducirse la aguja aproximadamente 2 mm en el detrusor y las 30 inyecciones, de 1 ml cada una (volumen total de 30 ml), deben administrarse con una distancia de en torno a 1 cm (ver la figura más arriba). En la inyección final, debe inyectarse aproximadamente 1 ml de solución salina estéril, de modo que se administre la dosis completa. Tras administrar las inyecciones, debe vaciarse la solución salina empleada para la visualización de la pared de la vejiga. Debe mantenerse al paciente en observación durante al menos 30 minutos después de las inyecciones.

Dosis recomendada: La dosis recomendada es de 200 Unidades de MAGNION en inyecciones de 1 ml (aproximadamente 6,7 Unidades) administradas en 30 puntos del detrusor.

- Hiperhidrosis focal de la axila y palmar

Aguja recomendada: Aguja estéril de calibre 30 Gauge.

Guía de administración: El área hiperhidrótica se puede definir empleando técnicas estándar de tinción como por ejemplo el test de almidón-yodo de Minor.

Dosis recomendada: Se inyectan 50 Unidades de MAGNION por vía intradérmica, repartidos equitativamente en distintos puntos del área hiperhidrótica de cada axila separados 1-2 cm entre sí.

Dosis total máxima: No se pueden recomendar dosis distintas a las 50 Unidades por axila. No se debe repetir el tratamiento en intervalos inferiores a 16 semanas.

- Técnica de Dilución:

Previo a la administración de Magnion® se debe reconstituir el vial en solución salina normal al 0.9%. Se recomienda una dilución lenta y suave con el fin de no alterar las características biológicas del medicamento.

Todos los viales de Magnion® vienen empacados al vacío. Si no se haya vacío en el momento de la introducción de la aguja para la reconstitución, se debe desechar el vial. Por favor registre la fecha y hora de la reconstitución. Una vez reconstituido, se recomienda la conservación de Magnion® a temperatura constante entre 2 y 8 grados centígrados. La solución obtenida debe ser transparente, clara y libre de partículas.

Condición de venta:
Venta con fórmula médica
Uso Institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020002561 emitido mediante Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.2, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para la renovación de Registro Sanitarios del producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inserto allegado mediante radicado No. 20191138221
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191138221

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Auto No. 2020002561 con base en el concepto del Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.2, 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 vial contiene 50 UI de Toxina de Clostridium botulinum tipo A

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado

Indicaciones:

Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías por su acción como agente inhibidor de la liberación de acetil colina presináptica:

Oftalmología: Blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía, estrabismo y distonía focal.

Neurología: Coadyuvante o alternativo en parálisis cerebral, tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales, espasticidad, distonías, mioclonías que cursen con fenómenos distónicos, espasmo hemifacial, cefalea tensional, tortícolis espasmódico.

Urología: Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga.

Otorrinolaringología: Temblor palatal esencial, disfonía espasmódica.

Dermatología: Hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales.

Traumatología/ortopedia: Coadyuvante en padecimientos espásticos, de cuello y espina dorsal asociados a contracturas patológicas que no han respondido a ninguna otra medida terapéutica. Bruxismo temporo - maxilar.

Proctología: Fisura anal.

Gastroenterología: Acalasia en casos de que no pueda hacerse dilatación neumática o cirugía.

Otros: Tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales.

Migraña crónica: Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica severa que no ha respondido a la terapia convencional.

Contraindicaciones:

Magnion® no debe administrarse en:

- **Pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los ingredientes de la formulación de Magnion®.**
- **Pacientes con trastornos neuromusculares o de la unión neuromuscular (por ejemplo, Miastenia Gravis, Lambert-Eaton, Síndrome de Down, Esclerosis**

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



lateral amiotrófica). Estas enfermedades pueden ser exacerbadas por la actividad relajante muscular del fármaco.

- Pacientes con desordenes respiratorios severos.
- Embarazo y lactancia.
- Pacientes con infecciones en el sitio de la inyección.

Precauciones y advertencias:

Magnion® debe ser administrado por un profesional médico con la debida calificación y experiencia para su uso, siguiendo las dosis y frecuencia de administración recomendadas.

Embarazo:

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de la toxina botulínica en mujeres embarazadas.

Los estudios de reproducción en animales con toxina botulínica han mostrado que existe toxicidad. Se desconoce el riesgo potencial en humanos, por lo tanto, no se recomienda el uso de Magnion® durante el embarazo.

Lactancia:

Se desconoce si la toxina botulínica tipo A se excreta en la leche materna, por lo que no se recomienda el uso de Magnion® durante la lactancia.

Pediatría:

Magnion® ha sido utilizado con éxito durante el tratamiento de la espasticidad asociada a parálisis cerebral en niños desde los 2 a los 10 años de edad.

La dosis total administrada y la periodicidad del tratamiento dependen de la evolución del cuadro clínico y del criterio médico.

No se ha demostrado la eficacia y seguridad de la toxina botulínica tipo A en el tratamiento de blefaroespasma y líneas glabellares en menores de 18 años, por lo que no se recomienda el uso de Magnion® en la población adolescente y pediátrica, con este tipo de objetivo terapéutico.

Geriatría:

Los estudios de Magnion® han sido en poblaciones adultas hasta los 75 años, en donde todos los pacientes independientemente de la edad han recibido la misma dosificación, sin embargo, se recomienda en este grupo de personas la menor dosis efectiva.

Oftalmología:

En los tejidos blandos del párpado se puede producir equimosis fácilmente. Este efecto se reduce aplicando presión inmediata en el sitio de inyección.

Debido a la actividad anticolinérgica de la toxina botulínica tipo A, se deberá tener especial precaución cuando se decida tratar con Magnion® a pacientes con riesgo de Glaucoma de ángulo cerrado.

El parpadeo reducido debido a la inyección de toxina botulínica tipo A en el músculo orbicular, puede conducir a lesión corneal. Se debe comprobar cuidadosamente la sensibilidad de la córnea en aquellos ojos que hayan sido operados previamente, para no inyectar en la región del párpado inferior y evitar el ectropión. Se debe verificar y tratar cualquier defecto epitelial en la zona. En presencia de alguno de



estos casos, puede ser necesario el uso de gotas protectoras, pomadas, lentes de contacto blandos o el cierre del ojo mediante parches u otros medios.

La toxina botulínica tipo A puede producir posibles efectos de debilidad muscular remota al sitio de inyección. Los síntomas pueden incluir debilidad muscular, disfagia, neumonía por aspiración, trastornos del habla y depresión respiratoria. Estas reacciones pueden ser potencialmente fatales. Los pacientes que presenten alguno de estos síntomas después de la administración de Magnion® deben acudir de inmediato a un centro asistencial y consultar con un médico.

Pacientes con historia de trastornos neurológicos subyacentes, disfagia o aspiración, si requieren ser tratados con Magnion® debe ser bajo extrema precaución por un médico especialista y solo si los beneficios superan los riesgos.

Se han notificado raramente reacciones de hipersensibilidad graves y/o inmediatas que incluyen anafilaxia, enfermedad del suero, urticaria, edema de tejidos blandos y disnea con el uso de toxina botulínica tipo A.

Algunas de estas reacciones se han descrito con el uso de toxina botulínica tipo A sola o junto con otros productos asociados a otras reacciones similares.

Si se producen tales reacciones tras la aplicación de Magnion® se debe interrumpir el tratamiento e instituir una terapia médica apropiada.

Algunos pacientes tratados con dosis terapéuticas de toxina botulínica tipo A pueden experimentar debilidad muscular exagerada. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes presentan un riesgo mayor de sufrir este tipo de reacciones adversas.

Se debe tener extrema precaución en la administración de Magnion® en pacientes con neuropatías motoras periféricas (esclerosis lateral amiotrófica) o en pacientes con trastornos de la transmisión neuromuscular

(Miastenia Gravis, Eaton-Labert), ya que este tipo de personas pueden tener una sensibilidad aumentada a la toxina botulínica tipo A, lo que puede dar lugar a debilidad muscular excesiva y por consiguiente presentan un riesgo aumentado de efectos sistémicos clínicamente significativos como disfagia o insuficiencia respiratoria grave, aun cuando se usen dosis terapéuticas usuales, por lo cual no se recomienda el uso de Magnion® en este tipo de pacientes.

Se debe tener precaución al administrar Magnion® cuando exista inflamación en el sitio de la inyección propuesto o cuando exista excesiva debilidad o atrofia en el músculo diana.

Las fluctuaciones del efecto clínico durante el uso repetido de la toxina botulínica tipo A pueden ser debidas a los distintos procedimientos de reconstitución del contenido del vial, intervalos de inyección, músculos inyectados y las variaciones propias de los valores de potencia derivados del método biológico empleado.

La formación de anticuerpos neutralizantes a la toxina botulínica tipo A, puede reducir la eficacia del tratamiento, ya que inactiva la actividad biológica de este principio activo. Los resultados de algunos estudios sugieren que las inyecciones de toxina botulínica tipo A a intervalos más frecuentes o en dosificaciones más altas, pueden tener un incremento en la incidencia de formación de anticuerpos.

Magnion® contiene albumina sérica humana. Cuando se administran medicamentos preparados a partir de suero o plasma, no se puede descartar completamente la posibilidad de enfermedades infecciosas causadas por la transmisión de agentes infecciosos. Para reducir el riesgo de transmisión de este tipo de entidades, se

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aplican controles estrictos en la selección de los donantes de sangre y de sus donaciones, tomando las precauciones necesarias y adecuadas, incluyendo procesos de inactivación de virus en los procesos de producción.

Como con cualquier otro tipo de inyección, se pueden producir lesiones asociadas al procedimiento de inoculación, como infección, dolor, inflamación, parestesia, hipoestesia, hinchazón, edema, eritema y/o hemorragia o hematoma localizados. El dolor asociado al pinchazo con la aguja y la ansiedad puede dar lugar a respuestas vaso-vagales (síncope o hipotensión).

Se debe tener cuidado al realizar inyecciones de Magnion® cerca de estructuras anatómicas vulnerables.

No se puede predecir a priori el efecto de la toxina botulínica tipo A, sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinaria. Sus efectos solo se pueden evaluar después del tratamiento.

Reacciones adversas:

- **Generales:** Se han reportado en muy raras ocasiones muertes atribuibles al uso de toxina botulínica, la gran mayoría de ellas asociadas a disfagia y/o broncoaspiración. En otras ocasiones se han presentado arritmias o infartos agudos del miocardio, sin que se haya podido establecer una verdadera relación de causalidad.
- **Los eventos adversos que principalmente se presentan son rash cutáneo, prurito o reacciones alérgicas, los cuales se hacen manifiestos durante la primera semana después de la aplicación de la toxina botulínica, y su duración es variable. La debilidad muscular local, puede estar asociada a la difusión del efecto farmacológico del producto.**
- **Estrabismo:** Algunos músculos extraoculares adyacentes al sitio de la inyección, pueden verse afectados, causando ptosis o desviación vertical. La incidencia de este tipo de eventos que se ha reportado es de 15.7% y 16.9% respectivamente. Eventualmente la parálisis inducida por el tratamiento puede asociarse a la presencia de visión borrosa o desorientación espacial, la cual requiere de la oclusión temporal del ojo afectado.
- **Blefaroespasmos:** Hasta en un 38% de los pacientes tratados con toxina botulínica por esta condición presentan un evento adverso. Los más frecuentes son ptosis, lagoftalmos u ojo seco, siendo leves en la mayoría de los casos.
- **Líneas glabellares:** En los estudios de Magnion® para el tratamiento de las líneas glabellares, se hallaron 28.4% de pacientes con eventos adversos asociados al tratamiento. Todos ellos fueron leves o moderados y no se halló ningún evento adverso serio. Los más frecuentes fueron infecciones en el sitio de la aplicación (7.5%) y desórdenes generales (4.5%). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia incluyen dolor de cabeza difuso y/o dolor de cabeza localizados; debilidad local de los músculos inyectados representa la acción farmacológica esperada, mientras que la debilidad del músculo cercano también puede ocurrir debido a la propagación de toxinas.
- **Gastrointestinales:**
✓ Se han reportado muertes como complicación de disfagia severa con la toxina botulínica. En pacientes con distonía cervical, se notificó disfagia en el 19% de los

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes. La mayoría de las disfagias se informaron como leves o moderadas, sin embargo, la disnea acompañó la disfagia en aproximadamente el 20% de estos casos.

✓ Muy frecuentes (10% o más): disfagia (hasta 19%)

✓ Frecuentes (1% a 10%): estreñimiento, náuseas

✓ Poco frecuentes (0.1% a 1%): sequedad oral. Frecuencia no informada: dificultad para tragar, dolor en la mandíbula. Informes posteriores a la comercialización: dolor abdominal, diarrea, boca seca, vómitos, anorexia.

- Respiratorios:

Los pacientes en los ensayos de espasticidad de las extremidades superiores que tenían una función respiratoria estable y reducida al inicio del estudio experimentaron un mayor cambio en la tasa de eventos en la capacidad vital forzada (disminución del 15% o más o 20% o más) en comparación con el placebo. Estas diferencias con el placebo no fueron estadísticamente significativas, pero notables. Entre los pacientes con enfermedad pulmonar restrictiva de etiología neuromuscular e hiperactividad del detrusor asociada con una afección neurológica, la tasa de eventos de disminución de la capacidad vital forzada (FVC) fue de 15% o 20% o más, también fue mayor en pacientes tratados en comparación con placebo.

La bronquitis se ha informado con mayor frecuencia en pacientes tratados por espasticidad de las extremidades superiores (3% frente a 1%) en comparación con placebo. En pacientes con función pulmonar reducida tratados por espasticidad de las extremidades superiores, las infecciones del tracto respiratorio superior se informaron con mayor frecuencia en pacientes tratados en comparación con placebo (hasta 11% frente a 6%).

En pacientes tratados por espasticidad de miembros inferiores, las infecciones del tracto respiratorio superior se informaron con mayor frecuencia en comparación con placebo (2% frente a 1%).

En pacientes pediátricos tratados por espasticidad de las extremidades superiores, las infecciones del tracto respiratorio superior se informaron con mayor frecuencia en comparación con placebo (17% [6 unidades/kg]; 10% [3 unidades/kg]; 9% [placebo]).

Muy frecuentes (10% o más): infección del tracto respiratorio superior.

Frecuentes (1% a 10%): bronquitis, tos, rinitis, disnea, faringitis, rinorrea, congestión nasal.

Informes posteriores a la comercialización: neumonía por aspiración, depresión respiratoria y/o insuficiencia respiratoria.

- Sistema nervioso:

Frecuentes (1% a 10%): dolor de cabeza, empeoramiento de la migraña, paresia facial, mareos, hipertensión, trastornos del habla, convulsiones.

Poco frecuentes (0.1% a 1%): vértigo.

Frecuencia no reportada: VII trastorno nervioso



Informes posteriores a la comercialización: plexopatía braquial, parálisis facial, hipoestesia, entumecimiento localizado, miastenia gravis, parestesia, neuropatía periférica, radiculopatía, síncope.

- **Genitourinario:**

Muy frecuentes (10% o más): infección del tracto urinario (hasta 26%), retención urinaria (hasta 17%)

Frecuentes (1% a 10%): disuria, hematuria, bacteriuria, volumen residual de orina.

En ensayos en pacientes con vejiga hiperactiva (VH), las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia dentro de las primeras 12 semanas después de la inyección intradetrusor fueron infección del tracto urinario (ITU; 18%), disuria (9%), retención urinaria (6%), bacteriuria (4%) y volumen residual de orina (3%). Se observó una mayor incidencia de ITU en pacientes con diabetes que en aquellos sin diabetes (31% vs 26%). La incidencia de ITU aumentó en pacientes que experimentaron un volumen máximo de orina residual post-vacío (PVR) de más de 200 ml después de la inyección en comparación con aquellos cuyo volumen de orina PVR fue de 200 ml o menos (44% frente a 23%).

Entre los pacientes con hiperactividad del detrusor asociada con una condición neurológica, la infección del tracto urinario y la retención urinaria ocurrieron en 24% y 17%, respectivamente.

- **Musculoesquelético:**

Frecuentes (1% a 10%): dolor en las extremidades, debilidad muscular, astenia, dolor de espalda, hipertonía, rigidez, caída, trastornos de la marcha, espasmo muscular, dolor de cuello, rigidez musculoesquelética, mialgia.

Poco frecuentes (0.1% a 1%): dolor de mandíbula.

Informes posteriores a la comercialización: denervación/atrofia muscular, espasmos musculares localizados/contracciones musculares involuntarias, disartria.

- **Cardiovascular:**

Frecuentes (1% a 10%): hipertensión

Frecuencia no informada: arritmia, infarto de miocardio (a veces mortal)

- **Local:**

Frecuentes (1% a 10%): dolor en el lugar de la inyección

- **Ocular:**

Muy frecuentes (10% o más): Ptosis (hasta 21%).

Frecuentes (1% a 10%): ptosis del párpado, ptosis de la frente, queratitis punteada superficial, ojo seco.

Poco frecuentes (0.1% a 1%): edema de párpados, infección ocular, diplopía, hemorragia retrobulbar.

Muy raros (menos del 0.01%): perforación corneal.

Frecuencia no informada: irritación, lagrimeo, lagofthalmos, fotofobia, ectropión, queratitis, diplopía, hinchazón local de la piel del párpado que dura varios días después de la inyección del párpado, parpadeo reducido (por la inyección del

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



músculo orbicular que puede conducir a una exposición corneal grave) defecto epitelial persistente.

Informes posteriores a la comercialización: trastornos visuales, estrabismo, visión borrosa.

- **Hipersensibilidad:**

Se ha informado un caso fatal de anafilaxia; en este caso, se usó lidocaína como diluyente y, por lo tanto, no se puede determinar el agente causal.

Frecuencia no informada: anafilaxia, enfermedad del suero, urticaria, edema de partes blandas, disnea

- **Otros:**

Frecuentes (1% a 10%): fatiga, astenia, fiebre.

Frecuencia no informada: parálisis facial focal, síncope, exacerbación de miastenia gravis.

Informes posteriores a la comercialización: hipoacusia, hipoestesia, malestar general, radiculopatía, acúfenos

- **Dermatológica:**

Frecuentes (1% a 10%): prurito, opresión en la piel.

Frecuencia no informada: erupción cutánea difusa.

Informes posteriores a la comercialización: alopecia (incluida la madarosis), hiperhidrosis, prurito, erupción cutánea, eritema multiforme, dermatitis psoriasiforme, erupción psoriasiforme.

- **Inmunológico:**

Frecuentes (1% a 10%): síndrome gripal, infección.

Frecuencia no informada: inmunogenicidad (formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina botulínica tipo A que puede reducir la efectividad de la terapia).

- **Hematológico:**

Frecuentes (1% a 10%): hemorragia

- **Psiquiátrico:**

Frecuentes (1% a 10%): ansiedad

Interacciones: No aplica

Vía de administración: Intramuscular e intradérmica

Dosificación y Grupo etario:

Las unidades de toxina botulínica no son intercambiables de un producto a otro.

- **Pacientes de edad avanzada: No se requiere un ajuste específico de dosis para los pacientes de edad avanzada. La dosificación inicial debería comenzar por la menor dosis recomendada para cada indicación. Para inyecciones**

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



repetidas, se recomienda la menor dosis efectiva con el mayor intervalo entre inyecciones indicado clínicamente. Se debe tratar con precaución a pacientes de edad avanzada con antecedentes médicos significativos y medicación concomitante.

- **Población pediátrica:** No se ha demostrado la seguridad y eficacia de MAGNION en el tratamiento de cada indicación individual en niños y adolescentes menores de la edad que aparece a continuación: (No hay datos disponibles).
 - **Blefaroespasma/espasmo hemifacial 12 años**
 - **Distonía cervical 12 años**
 - **Espasticidad focal asociada con parálisis cerebral pediátrica 2 años**
 - **Espasticidad de miembro superior e inferior secundaria a un ictus 18 años**
 - **Migraña crónica 18 años**
 - **Vejiga hiperactiva e Hiperactividad Neurogénica del Detrusor 18 años**
 - **Hiperhidrosis primaria de la axila 12 años (experiencia limitada en adolescentes entre 12 y 17 años de edad)**

En general no se han establecido los niveles de dosis óptimos válidos ni el número de puntos de inyección por músculo en todas las indicaciones. En estos casos, el médico preparará los regímenes individuales de tratamiento. Los niveles óptimos de dosis deben determinarse mediante titulación.

Dosis en indicaciones aprobadas. dosis total máxima en cada indicación

Guía de administración.

- **Espasticidad focal asociada con parálisis cerebral infantil**

Aguja recomendada: Aguja estéril de 23-26 gauge / 0,60-0,45 mm

Guía de administración: Se administra la dosis dividida en dos inyecciones, una en la cabeza medial y otra en la lateral del músculo gastrocnemio (gemelos de la pantorrilla) afectado.

- **Dosis recomendada:**

Hemiplejía: la dosis inicial recomendada es de 4 Unidades/kg de peso corporal en el miembro afectado.

Diplejía: la dosis inicial recomendada es de 6 Unidades/kg de peso corporal dividida entre los miembros afectados.

- **Dosis total máxima: 200 Unidades**

Espasticidad de miembro superior secundaria a un ictus

Aguja recomendada:

Aguja estéril de calibre 25, 27 ó 30. La longitud de la aguja se determinará en función de la profundidad y localización del músculo.

Guía de administración:

Puede ser útil localizar la musculatura afectada mediante electromiografía o técnicas de neuroestimulación. La inyección del producto en múltiples puntos permitirá un



contacto más uniforme entre **MAGNION** y las áreas musculares inervadas, lo cual es especialmente útil en los músculos de mayor tamaño.

Dosis recomendada:

La dosis exacta y el número de puntos de inyección se ajustarán en cada caso de forma individual, según el tamaño, número y localización de los músculos afectados, de la gravedad de la espasticidad, de la presencia de debilidad muscular local y de la respuesta del paciente al tratamiento previo.

Dosis total máxima:

En ensayos clínicos controlados y en abiertos no controlados, se administraron en cada sesión de tratamiento, dosis de entre 200 y 240 Unidades distribuidas entre los músculos seleccionados. No se debe reinyectar antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la última inyección.

- Espasticidad de miembro inferior secundaria a un ictus

Aguja recomendada:

Aguja estéril de calibre 25, 27 ó 30. La longitud de la aguja se determinará en función de la profundidad y localización del músculo.

Guía de administración:

Puede ser útil localizar la musculatura afectada mediante electromiografía o técnicas de neuroestimulación. La inyección del producto en múltiples puntos permitirá un contacto más uniforme entre **MAGNION** y las áreas musculares inervadas, lo cual es especialmente útil en los músculos de mayor tamaño.

Dosis recomendada:

La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de miembro inferior en adultos que afecta al tobillo es de 300 Unidades divididas entre 3 músculos.

- Blefaroespasma/ Espasmo hemifacial

Aguja recomendada:

Aguja estéril, de calibre 27-30/ 0,40-0,30 mm

Guía de administración:

No se requiere guía electromiográfica.

Dosis recomendada:

La dosis inicial recomendada es de 1,25-2,5 Unidades inyectada en – los músculos orbiculares del ojo medial y lateral del párpado superior y en el músculo orbicular del ojo lateral del párpado inferior. Si los espasmos interfieren con la visión también se pueden administrar inyecciones adicionales en la región de las cejas, en el músculo orbicular lateral y en la región facial superior.

Dosis total máxima:

La dosis inicial no debe exceder las 25 Unidades por ojo. En el tratamiento del blefaroespasma la dosis total nunca debe exceder las 100 Unidades cada 12 semanas

- Distonía cervical

Aguja recomendada:

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aguja del tamaño apropiado (generalmente de calibre 25-30 / 0,50 – 0,30 mm).

Guía de administración:

En ensayos clínicos, el tratamiento de la distonía cervical generalmente implica la inyección de MAGNION en el músculo(s) esternocleidomastoideo, en el elevador de la escápula, escaleno, esplenio de la cabeza, semiespinal, largo del cuello y/o trapecio. Esta lista no es exhaustiva ya que cualquiera de los músculos responsables de controlar la posición de la cabeza puede estar implicado y por tanto requerir tratamiento. Para seleccionar la dosis adecuada, se debe tener en cuenta la masa muscular y el grado de hipertrofia o atrofia muscular. Los patrones de activación muscular pueden cambiar de forma espontánea en la distonía cervical sin que exista un cambio en la manifestación clínica de la distonía. En caso de existir alguna dificultad para aislar músculos individuales, las inyecciones se deben realizar con ayuda electromiográfica.

Dosis recomendada:

No se deben inyectar más de 200 Unidades totales en la primera sesión de terapia, ajustando la dosis en las sesiones siguientes en función de la respuesta inicial. Al igual que con cualquier tratamiento farmacológico, se debe iniciar el mismo con la dosis eficaz más baja en pacientes que no lo hayan recibido previamente. No se deben inyectar más de 50 Unidades en un solo punto. Tampoco se deben administrar más de 100 Unidades en el músculo esternocleidomastoideo. Para reducir al mínimo la incidencia de disfagia, no se debería inyectar el esternocleidomastoideo bilateralmente.

Dosis total máxima:

No se debe exceder una dosis total de 300 Unidades en ninguna sesión. El número óptimo de puntos de inyección depende del tamaño del músculo. No se recomienda repetir el tratamiento en intervalos inferiores a 10 semanas.

- Cefalea Tensional

Aguja recomendada:

Aguja de calibre 30 gauge y 1,25 cm de largo

Guía de administración:

La cefalea tensional debe diagnosticarse y MAGNION debe administrarse exclusivamente bajo la supervisión de los médicos expertos en el tratamiento de la cefalea tensional. Las inyecciones deben dividirse en siete zonas musculares específicas de la cabeza y el cuello, tal como se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesaria una aguja de 2,5 cm en la región del cuello para los pacientes con músculos del cuello sumamente gruesos. Con la excepción del músculo prócer, que debe inyectarse en un punto (línea media), se debe inyectar todos los músculos en ambos lados, administrándose la mitad del número de inyecciones en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello, y la otra mitad, en el derecho. Si existe una o varias localizaciones predominantes del dolor, pueden administrarse más inyecciones en uno o ambos lados, hasta en tres grupos específicos de músculos (occipital, temporal y trapecio).

Dosis recomendada:

De 155 a 195 Unidades, administradas por vía intramuscular (IM), en inyecciones de 0,1 ml (5 Unidades), en 31 y hasta 39 puntos.

- Vejiga hiperactiva

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aguja recomendada:

Se puede utilizar un cistoscopio rígido o flexible. La aguja de la inyección debe rellenarse con aproximadamente 1 ml de MAGNION reconstituido antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar el aire.

Guía de administración:

Antes de la inyección, puede utilizarse una instilación intravesical de anestésico local diluido (con o sin sedación) según la práctica del centro. Si se realiza una instilación con anestésico local, la vejiga debe vaciarse y enjuagarse con solución salina estéril antes de continuar con los siguientes pasos del procedimiento.

Se inyecta MAGNION reconstituido (100 Unidades/10 ml) en el músculo detrusor con ayuda de un cistoscopio rígido o flexible, evitando el trigono y la base. La vejiga debe instilarse con suficiente solución salina con el fin de alcanzar una visualización adecuada para las inyecciones, pero debe evitarse la sobre distensión.

Debe introducirse la aguja aproximadamente 2 mm en el detrusor y las 20 inyecciones, de 0,5 ml cada una (volumen total de 10 ml), deben administrarse con una distancia de en torno a 1 cm (ver el diagrama). En la inyección final, debe inyectarse aproximadamente 1 ml de solución salina estéril, de modo que se administre la dosis completa. Tras administrar las inyecciones, la solución salina empleada para la visualización de la pared de la vejiga no debe vaciarse para que los pacientes puedan probar su capacidad de vaciado antes de abandonar la clínica. Debe mantenerse al paciente en 12 observación durante al menos 30 minutos después de las inyecciones y hasta que se haya producido un vaciado espontáneo.

Dosis recomendada: La dosis recomendada es de 100 Unidades de MAGNION en inyecciones de 0,5 ml (5 Unidades) administradas en 20 puntos del detrusor.

- Incontinencia urinaria debida a hiperactividad neurogénica del detrusor

Aguja recomendada:

Se puede utilizar un cistoscopio rígido o flexible. La aguja de la inyección debe rellenarse con aproximadamente 1 ml de MAGNION reconstituido antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar el aire.

Guía de administración:

Antes de la inyección, puede utilizarse una instilación intravesical de anestésico diluido (con o sin sedación) o bien anestesia general. Si se realiza una instilación con anestésico local, la vejiga debe vaciarse y enjuagarse con solución salina estéril antes de continuar con los siguientes pasos del procedimiento de inyección.

Se inyecta MAGNION reconstituido (200 Unidades/30 ml) en el músculo detrusor con ayuda de un cistoscopio rígido o flexible, evitando el trigono y la base. La vejiga debe instilarse con suficiente solución salina para alcanzar una visualización adecuada para las inyecciones, pero debe evitarse la sobre distensión.

Debe introducirse la aguja aproximadamente 2 mm en el detrusor y las 30 inyecciones, de 1 ml cada una (volumen total de 30 ml), deben administrarse con una distancia de en torno a 1 cm (ver la figura más arriba). En la inyección final, debe inyectarse aproximadamente 1 ml 13 de solución salina estéril, de modo que se administre la dosis completa. Tras administrar las inyecciones, debe vaciarse la solución salina empleada para la visualización de la pared de la vejiga. Debe mantenerse al paciente en observación durante al menos 30 minutos después de las inyecciones.



Dosis recomendada: La dosis recomendada es de 200 Unidades de MAGNION en inyecciones de 1 ml (aproximadamente 6,7 Unidades) administradas en 30 puntos del detrusor.

- Hiperhidrosis focal de la axila y palmar

Aguja recomendada:

Aguja estéril de calibre 30 Gauge.

Guía de administración:

El área hiperhidrótica se puede definir empleando técnicas estándar de tinción como por ejemplo el test de almidón-yodo de Minor.

Dosis recomendada:

Se inyectan 50 Unidades de MAGNION por vía intradérmica, repartidos equitativamente en distintos puntos del área hiperhidrótica de cada axila separados 1-2 cm entre sí.

Dosis total máxima:

No se pueden recomendar dosis distintas a las 50 Unidades por axila. No se debe repetir el tratamiento en intervalos inferiores a 16 semanas.

- Técnica de Dilución:

Previo a la administración de Magnion® se debe reconstituir el vial en solución salina normal al 0.9%. Se recomienda una dilución lenta y suave con el fin de no alterar las características biológicas del medicamento.

Todos los viales de Magnion® vienen empacados al vacío. Si no se haya vacío en el momento de la introducción de la aguja para la reconstitución, se debe desechar el vial. Por favor registre la fecha y hora de la reconstitución. Una vez reconstituido, se recomienda la conservación de Magnion® a temperatura constante entre 2 y 8 grados centígrados. La solución obtenida debe ser transparente, clara y libre de partículas.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso Institucional

Norma farmacológica: 19.18.0.0.N150; 11.3.14.0.N10

Adicionalmente, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 4.1 del plan de gestión de riesgos-PGR se considera que los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por la Sala. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Por último, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto e información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191138221 en cuanto a las indicaciones y presentarlo en la solicitud del registro sanitario.

Una vez verificada la información allegada en la respuesta auto, se corrobora que el producto fue presentado por la ruta de comparabilidad abreviada, razón por la cual se solicita complementar la caracterización del principio activo con la solicitud de renovación del registro sanitario.



3.6.3. VENTIA 2%

Expediente : 20048078
Radicado : 20201089279
Fecha : 19/05/2020
Interesado : Kamada LTD

Composición: Cada frasco de 50 ml contiene: Alfa 1 Antitripsina 2% en solución salina amortiguada con fosfato.

Forma farmacéutica: Solución

Indicaciones:

Indicada para el aumento crónico y terapia de manteniendo en pacientes con enfisema debido a la deficiencia congénita demostrada de alfa 1 antitripsina (ATT) (inhibidor de alfa 1 proteinasa (API)).

Contraindicaciones:

- Pacientes con deficiencia de inmunoglobulina a (IGA) con anticuerpos contra IGA.
- Pacientes que presenta una historia de severas reacciones de hipersensibilidad inmediata, incluyendo anafilaxis, a productos AAT.

Precauciones y advertencias:

Puede contener trazas de IgA los pacientes con deficiencia selectiva o grave de IgA y con anticuerpos conocidos a IgA tienen un mayor riesgo de desarrollar anticuerpos conocidos a IgA tienen un mayor riesgo de desarrollar hipersensibilidad severa y reacciones anafilácticas.

-Monitorear los signos vitales continuamente y observar al paciente cuidadosamente a lo largo de la infusión.

-Si se producen reacciones anafilácticas o anafilactoides severas suspender inmediatamente la infusión.

-Tenga a disposición epinefrina y otra terapia apropiada de apoyo para el tratamiento de cualquier reacción anafiláctica o anafilactoide aguda.

-Debido a que este producto está hecho de plasma humano puede transmitir agentes patógenos humanos. La seguridad y efectividad en pediatría y en mayores de 65 años no está establecida, por lo tanto, no se recomienda su uso.

Reacciones adversas:

La reacción adversa grave observada durante los estudios clínicos con AAT fue la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Las reacciones adversas más comunes relacionadas con el fármaco c (> 0,5% de las infusiones) en ensayos clínicos fueron dolor de cabeza e infección de las vías respiratorias superiores.

Interacciones: N/A

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La administración de AAT se detalla a continuación:

- Solo para uso intravenoso.
- Use una técnica aséptica para todos los pasos de preparación y administración.
- Administrar AAT solo; No mezclar con otros agentes o soluciones diluyentes.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Administre el producto llevado a temperatura ambiente dentro de las tres horas posteriores a la entrada de los viales.

La dosis recomendada de AAT es de 60 mg / kg de peso corporal administrada una vez a la semana por infusión intravenosa. No se han realizado estudios de dosis que utilicen criterios de valoración de eficacia.

La población tratada con Kamada-AAT en dos estudios clínicos tenía 40-74 años, 54% hombres, 100% caucásicos y tenía deficiencia congénita de AAT con evidencia clínica de enfisema.

No se ha establecido la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos.

La dosificación para pacientes geriátricos debe ser apropiada para su situación general. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes mayores de 65 años.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20201089279

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en la indicación debe incluir las limitaciones de uso incluidas en la información para prescribir:

“Limitaciones de Uso:

- **El efecto de la terapia de reemplazo con cualquier Alfa1-PI, incluyendo a VENTIA® 2% en exacerbaciones pulmonares y en la progresión de enfisema en la deficiencia de Alfa 1-antitripsina no ha sido demostrado de forma concluyente en ensayos clínicos aleatorios controlados.**
- **Los datos clínicos que demuestran los efectos a largo plazo de la terapia de reemplazo y mantenimiento crónico con VENTIA® 2% en individuos no se encuentran disponibles.**
- **VENTIA® 2% no está indicado como terapia para la enfermedad pulmonar en pacientes en los que no se ha establecido una grave deficiencia de Alfa1-PI.”**

Adicionalmente, la Sala solicita allegar los resultados disponibles de los estudios post mercadeo mencionados en el PBRER.

Con relación al programa de soporte a pacientes mencionado en la versión 5.1 del PGR, la Sala solicita informar cómo sería implementado dicho programa en Colombia.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.6.4 XEOMIN® LD₅₀ 100 UNIDADES

Expediente : 20087694
Radicado : 20201071267 / 20201091515
Fecha : 22/05/2020
Interesado : Merz Pharmaceuticals GMBH
Composición: Cada vial contiene: toxina botulínica tipo A (150KD)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de la hiperactividad muscular en las patologías abajo relacionadas por su acción como agente inhibidor de la liberación de Acetilcolina presináptica. Oftalmología: Blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía, estrabismo y distonía focal. Neurología; parálisis cerebral, tremor, espasticidad, distonías, mioclonías, espasmo hemifacial, cefalea tensional, tortícolis espasmódica, Urología: hiperactividad del músculo destrusor de la vejiga. Otorrinolaringología: temblor palatal esencial, disfonía espasmódica. Dermatología: hiperhidrosis focal axial y palmar. Tratamiento de las líneas faciales hiperfuncionales. Traumatología/ ortopedia: Padecimientos espásticos, dolor en espalda y cuello y espina dorsal asociados a contracturas Posterior a ataque de espasticidad de las extremidades superiores en los adultos. Sialorrea crónica en Adultos. Espasticidad de la extremidad inferior y superior en niños y adolescentes (de 2 a 17 años). Bruxismo temporomaxilar.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a la toxina botulínica tipo a o a cualquiera de los excipientes.

Trastornos generalizados por la actividad muscular (miastenia gravis, Lambert -Eaton - síndrome de Down).

Presencia de infección o inflamación en los lugares de inyección.

Aún no se han llevado a cabo estudios adecuados con dosificación para pacientes geriátricos. la selección de la dosis debe ser la misma; sin embargo, se recomienda utilizar la dosis efectiva más baja posible. la seguridad y eficacia de xeomin® en el tratamiento de blefaroespasma, espasmo hemifacial o distonía cervical idiopática en niños (menores de 12 años) aún no han sido demostradas. la seguridad y eficacia de xeomin® en el tratamiento de hiperhidrosis primaria de la axila no ha sido investigada en niños y adolescentes menores de 18 años.

Precauciones y advertencias:

Generales.

El médico debe familiarizarse con la anatomía y con cualquier alteración de la anatomía del paciente, ocasionada por intervenciones quirúrgicas previas. se debe asegurar que xeomin® no se inyecte en un vaso sanguíneo. XEOMIN debe ser usado con precaución:

- si existen trastornos hemorrágicos de cualquier tipo
- en pacientes que reciben terapia anticoagulante u otras sustancias en dosis anticoagulantes
- en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA)
- en pacientes con otras enfermedades que provocan una disfunción neuromuscular periférica
- en músculos específicos que muestran una debilidad o atrofia pronunciada.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Para las indicaciones estéticas:

Si los puntos de inyección propuestos se marcan con un lápiz, el producto no debe ser inyectado a través de las marcas del lápiz, porque podría producirse un efecto de tatuaje permanente.

Para reducir el riesgo de blefaroplastia, las inyecciones cerca del músculo elevador del párpado superior y en la porción craneal del músculo orbicular de los ojos. Las inyecciones en el músculo corrugador deben hacerse en la porción medial del músculo, y en la parte central del músculo, y en la porción central del vientre muscular al menos 1 cm por encima del borde óseo de la cuenca del ojo.

Líneas periorbitales laterales (Patatas de gallo)

Deben evitarse las inyecciones demasiado cerca del músculo cigomático mayor para evitar la ptosis labial.

Líneas horizontales de la frente

Debe evitarse la parálisis de las fibras musculares inferiores mediante la inyección de XEOMIN cerca del borde orbital para reducir el riesgo de ptosis de la ceja.

- Para indicaciones neurológicas:

Para el tratamiento de la distonía cervical y de la espasticidad del miembro superior y el efecto posterior a ataques de espasticidad, xeomin® debe inyectarse con precaución, cuando se inyecta en los sitios cercanos a las estructuras sensibles, como la arteria carótida, ápices pulmonares y el esófago.

Distonía cervical (Tortícolis espasmódica) Se debe informar a los pacientes de que las inyecciones de XEOMIN para el tratamiento de la tortícolis espasmódica pueden causar disfagia en grado de leve a grave con riesgo de aspiración y disnea. Puede ser necesaria una intervención médica (por ejemplo, en forma de sonda de alimentación gástrica).

En general, la limitación de la dosis inyectada en el músculo esternocleidomastoideo a menos de 100 unidades puede disminuir la aparición de disfagia.

Los pacientes con menor masa muscular en el cuello, o los pacientes que requieren inyecciones bilaterales en los músculos esternocleidomastoides corren un mayor riesgo.

Xeomin® debe utilizarse con precaución: o si ocurren trastornos hemorrágicos de cualquier tipo o en pacientes que reciben tratamiento con anticoagulantes o están tomando otras sustancias en dosis anticoagulantes. o en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica. o en pacientes con otras enfermedades que dan lugar a una disfunción neuromuscular periférica. o en los músculos específicos que muestran debilidad o atrofia pronunciada. los pacientes con trastornos neuromusculares, pueden estar en mayor riesgo de debilidad muscular exagerada, xeomin® se debe utilizar bajo la supervisión de un especialista en estos pacientes y sólo debe utilizarse si el beneficio del tratamiento se considera superior a los riesgos.

Los pacientes tratados de distonía cervical (tortícolis espasmódica), y blefaroespasma que tienen historia de disfagia y aspiración, deben ser manejados con extrema precaución. el blefaroespasma cerca del elevador del párpado superior, se debe evitar para reducir la aparición de ptosis. la diplopía puede desarrollarse como resultado de la difusión de la

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



toxina botulínica tipo A, hacia el músculo oblicuo inferior. se puede reducir esta reacción adversa evitando inyecciones mediales en el párpado inferior.

Xeomin® debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de desarrollar glaucoma de ángulo estrecho, debido a sus efectos anticolinérgicos, el parpadeo reducido después de la inyección de los productos de toxina botulínica en el músculo orbicular puede conducir a la exposición corneal, defecto epitelial persistente y ulceración corneal. puede producirse fácilmente equimosis en los tejidos blandos del párpado. se puede limitar este riesgo, ejerciendo presión suave inmediata en el lugar de la inyección.

Espasticidad del miembro superior (adultos) y espasticidad del miembro inferior y superior (niños/adolescentes)

Se ha informado de la aparición de nuevas o recurrentes convulsiones, típicamente en pacientes que están predispuestos a experimentar estos eventos. La relación exacta de estos eventos con la inyección de neurotoxina botulínica no se ha establecido.

Sialorrea crónica

En los casos de sialorrea inducida por medicamentos (por ejemplo, por aripiprazol, clozapina, piridostigmina), en primer lugar, debe considerarse la posibilidad de sustituir, reducir o incluso terminar la medicación inductora antes de utilizar la XEOMIN para el tratamiento de la sialorrea. La eficacia y la seguridad del XEOMIN en pacientes con sialorrea inducida por medicamentos no fueron investigadas.

Si se desarrollan casos de "boca seca" en asociación con la administración de XEOMIN se debe considerar la reducción de la dosis.

Se recomienda una visita al dentista al principio del tratamiento. El dentista debe ser informado sobre el tratamiento de la sialorrea con XEOMIN para poder decidir sobre las medidas apropiadas para la profilaxis de las caries

Advertencias:

Propagación local y lejana de efecto de toxina: pueden presentarse efectos indeseables, que paralizan temporalmente grupos musculares cercanos, ocasionados por inyecciones mal colocadas de toxina botulínica tipo A. se han presentado efectos indeseables que podrían estar relacionados con la difusión de la toxina a los sitios alejados de la zona de inyección. cuando se trata la distonía cervical (tortícolis espasmódica), blefaroespasmos y posterior ataque-espasticidad de los miembros superiores), en algunos de estos casos, puede ser potencialmente mortal, han habido reportes en que se acentuado muerte. pacientes tratados con dosis terapéuticas, pueden experimentar debilidad muscular exagerada. los pacientes o el personal de enfermería deben ser advertidos de buscar atención médica inmediata, si se presenta alteraciones de deglución o trastornos respiratorios o del habla.

Se ha informado de la existencia de disfagia tras la inyección en sitios distintos de la musculatura cervical.

Desórdenes neuromusculares preexistentes: no está recomendado el tratamiento con xeomin® para los pacientes con alteraciones neuromusculares pueden correr un mayor riesgo de debilidad muscular excesiva, en particular cuando se les trata por vía intramuscular. El uso de la toxina botulínica debe realizarse bajo la supervisión de un especialista y sólo debe utilizarse si el beneficio del tratamiento supera al riesgo.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se recomienda el tratamiento con XEOMIN en pacientes con un historial de disfagia o aspiración. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con los productos de toxina botulínica. debe ser instaurado un tratamiento médico adecuado, si se producen (reacciones anafilácticas por ejemplo), graves y / o reacciones de hipersensibilidad inmediata. formación de anticuerpos: al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. las dosis demasiado frecuentes pueden aumentar el riesgo de formación de anticuerpos, que puede resultar en el fracaso del tratamiento, incluso si el producto se está utilizando para tratar otras indicaciones.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo: en mujeres embarazadas, no existen datos suficientes sobre la utilización de la toxina botulínica tipo A. los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. el riesgo potencial en los humanos es desconocido. xeomin® no debe usarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia: no se sabe si la toxina botulínica tipo A se excreta en la leche materna. no se puede recomendar el uso de xeomin® durante la lactancia.

Fertilidad: no se dispone de datos clínicos sobre la utilización de la toxina botulínica tipo a. no se detectaron efectos adversos sobre la fertilidad masculina o femenina, en los conejos. efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: los pacientes deben ser informados acerca de, que si se produce pérdida de fuerza, debilidad muscular, visión borrosa, cansancio, mareos o párpados caídos, deben evitar la conducción de un coche o participar en otras actividades potencialmente peligrosas. cuando se trata de indicaciones estéticas los pacientes deben ser informados de que si se produce visión borrosa o párpados caídos, deben evitar la conducción de un coche o participar en otras actividades potencialmente peligrosas.

Población pediátrica Para el tratamiento de la espasticidad en niños, XEOMIN sólo debe utilizarse en niños/adolescentes de 2 años de edad o más. Muy rara vez se han notificado reportes espontáneos de una posible difusión distante de la toxina en el caso de preparaciones de toxina botulínica tipo A en pacientes pediátricos con comorbilidades, predominantemente con parálisis cerebral. En general, la dosis utilizada en estos casos fue excesiva a la recomendada para estos productos. Ha habido raros informes espontáneos de muertes algunas veces asociadas con neumonía por aspiración en niños con parálisis cerebral grave después del tratamiento con productos de toxina botulínica, incluyendo después del uso fuera de indicación (por ejemplo, en la zona del cuello). Se debe tener extrema precaución al tratar a pacientes pediátricos que tengan una debilidad neurológica significativa, disfagia o que tengan antecedentes recientes de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar.

El tratamiento en pacientes con un estado de salud deficiente debe administrarse únicamente si se considera que el beneficio potencial para el paciente supera los riesgos.

Reacciones adversas:

Por lo general, las reacciones adversas se observan en la primera semana después del tratamiento y son de naturaleza transitoria. Estas pueden estar relacionadas al principio activo, al procedimiento de la inyección, o ambas.

Efectos adversos independientes de la indicación

Efectos adversos relacionados a la aplicación

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Como es de esperarse, cualquier procedimiento de inyección puede estar asociado a dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, inflamación / edema, eritema, prurito, infección localizada, hemorragia y/o hematoma pueden estar asociados a la inyección de XEOMIN.

El dolor y/o la ansiedad relacionada con la aguja, puede dar lugar a respuestas vasovagales, incluyendo hipotensión sintomática transitoria, náuseas, tinnitus y síncope.

Efectos adversos de la clase de sustancia activa (toxina botulínica tipo A)

La debilidad muscular localizada es uno de los efectos farmacológicos esperados de la Toxina botulínica

Difusión de la Toxina

Raramente se ha informado que las reacciones adversas relacionadas con la diseminación de toxinas alejadas del sitio de administración produzcan síntomas consistentes con los efectos de la toxina botulínica (debilidad muscular excesiva, disfagia y neumonitis por aspiración con desenlace fatal en algunos casos). Las reacciones adversas como estas no se pueden descartar por completo con el uso de XEOMIN al tratar las indicaciones estéticas.

Reacciones de hipersensibilidad

Algunas reacciones de hipersensibilidad serias y/o inmediatas se han producido incluyendo anafilaxia, enfermedades séricas, urticaria, edema del tejido blando y disnea, han sido reportadas raramente. Algunas de esas reacciones han sido reportadas con el uso del complejo de Toxina botulínica tipo A convencional, sola o en combinación con otros productos conocidos que causan reacciones similares.

Experiencia post-comercialización con XEOMIN

Se han reportado casos de síntomas similares a los de la gripe y reacciones de hipersensibilidad como hinchazón, edema (lejanos al punto de inyección), eritema, prurito, salpullido (local y generalizado) y dificultad para respirar (disnea).

Reacciones adversas dependientes de la indicación.

Sobre la base de la experiencia clínica, a continuación, se ofrece información sobre la frecuencia de las reacciones adversas para cada una de las indicaciones. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera:

muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$); desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Líneas glabellares

Tabla 8: Reacciones adversas con base en la experiencia clínica con líneas glabellares.

<u>Sistema corporal</u>	<u>Reacción adversa</u>	
<i>Trastornos generales y condiciones del lugar de administración:</i>	<i>Poco común:</i>	Hematoma en el lugar de la inyección, síntomas parecidos a la influenza, sensibilidad (local), fatiga, dolor en el lugar de la inyección, molestia (sensación)



		de pesadez en el párpado o la ceja)
<i>Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético:</i>	<i>Común:</i>	Efecto Mefisto (elevación lateral de las cejas)
	<i>Poco común:</i>	asimetría facial (asimetría de la ceja), espasmos musculares (encima de las cejas)
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	<i>Común:</i>	Dolor de cabeza
<i>Trastornos del ojo:</i>	<i>Poco común:</i>	edema palpebral, visión borrosa, ptosis palpebral
<i>Trastornos en piel y tejido subcutáneo:</i>	<i>Poco común:</i>	prurito, ptosis de ceja
<i>Infecciones e infestaciones:</i>	<i>Poco común:</i>	nasofaringitis
<i>Trastornos vasculares:</i>	<i>Poco común:</i>	hematoma

Líneas laterales periorbitales

Tabla 9: Reacciones adversas con base en la experiencia clínica con líneas laterales periorbitales

<u>Sistema corporal</u>	<u>Reacción adversa</u>	
<i>Trastornos generales y condiciones del lugar de administración:</i>	<i>Común:</i>	Hematoma en el lugar de la inyección
<i>Trastornos del ojo:</i>	<i>Común:</i>	Edema palpebral, ojo seco

Líneas faciales superiores

Tabla 10: Reacciones adversas con base en la experiencia clínica con líneas faciales superiores

<u>Sistema corporal</u>	<u>Reacción adversa</u>	
<i>Trastornos generales y condiciones del lugar de administración:</i>	<i>Común:</i>	Hematoma en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, molestia (sensación de pesadez en la zona frontal)
<i>Trastornos del ojo:</i>	<i>Común:</i>	Ptosis palpebral, ojo seco
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	<i>Muy común:</i>	Dolor de cabeza
	<i>Común:</i>	Hipoestesia
<i>Trastornos en piel y tejido subcutáneo:</i>	<i>Común:</i>	Ptosis de ceja
<i>Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético:</i>	<i>Común:</i>	asimetría facial, Efecto Mefisto (elevación lateral de las cejas)
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	<i>Común:</i>	náuseas

Distonía cervical (torticollis espasmódica)

El tratamiento de la torticollis espasmódica puede causar disfagia con diferentes grados de severidad, con el potencial de aspiración, que puede requerir una intervención médica. La disfagia puede persistir durante dos a tres semanas después de la inyección, pero un caso ha sido reportado en el que duró meses. La disfagia parece depender de las dosis.

Tabla 11: Reacciones adversas con base en la experiencia clínica con distonía cervical (torticollis espasmódica)



<u>Sistema corporal</u>	<u>Reacción adversa</u>	
Trastornos gastrointestinales:	Muy común:	Disfagia
	Común:	Sequedad de boca, náuseas
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración:	Común:	Dolor en el lugar de la inyección, astenia
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético:	Común:	Dolor de cuello, debilidad muscular, mialgia, rigidez musculoesquelética, espasmos musculares
Trastornos del sistema nervioso:	Común:	Dolor de cabeza, presíncope, mareos
	Poco común:	Trastornos del habla
Infecciones e infestaciones:	Común:	Infección del tracto respiratorio superior
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos:	Poco común:	Disfonía, disnea
Trastornos en piel y tejido subcutáneo:	Común:	hiperhidrosis
	Poco común:	Salpullido

Blefarospasmo

Tabla 12: Reacciones adversas con base en la experiencia clínica con blefarospasmo

<u>Sistema corporal</u>	<u>Reacción adversa</u>	
Trastornos del sistema nervioso:	Poco común:	Dolor de cabeza, parálisis facial
Trastornos del ojo:	Muy común:	Ptosis palpebral
	Común:	Ojos secos, visión borrosa, deficiencia visual
	Poco común:	Diplopia, aumento de lagrimeo
Trastornos gastrointestinales:	Común:	Sequedad de boca
	Poco común:	Disfagia
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración:	Común:	Dolor en el lugar de la inyección
	Poco común:	Fatiga
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético:	Poco común:	Debilidad muscular
Trastornos en piel y tejido subcutáneo:	Poco común:	Salpullido

Espasticidad del miembro superior (adultos)

Tabla 13: Reacciones adversas con base en la experiencia clínica con espasticidad del miembro superior (adultos)

<u>Sistema corporal</u>	<u>Reacción adversa</u>	
Trastornos gastrointestinales:	Poco común:	Sequedad de boca, náuseas
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración:	Poco común:	Astenia
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético:	Poco común:	Debilidad muscular, dolor en la extremidad, mialgia
Trastornos del sistema nervioso:	Poco común:	Dolor de cabeza, hipoestesia

Espasticidad del miembro inferior y superior (niños/adolescentes)

Tabla 14: Reacciones adversas con base en la experiencia clínica con espasticidad del miembro inferior y superior (niños/adolescentes)

<u>Sistema corporal</u>	<u>Reacción adversa</u>
-------------------------	-------------------------



<i>Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético:</i>	<i>Poco común:</i>	Debilidad muscular, síndrome de dolor miofascial, dolor en la extremidad
<i>Trastornos generales y condiciones del lugar de administración:</i>	<i>Poco común:</i>	dolor en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, síntomas parecidos a la influenza
<i>Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento:</i>	<i>Poco común:</i>	Caída
<i>Trastornos en piel y tejido subcutáneo:</i>	<i>Poco común:</i>	Salpullido

Sialorrea crónica

Tabla 15: Reacciones adversas con base en la experiencia clínica con sialorrea crónica

<u>Sistema corporal</u>	<u>Reacción adversa</u>	
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	<i>Común:</i>	Sequedad de boca, disfagia
	<i>Poco común:</i>	saliva alterada (engrosada), disgeusia
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	<i>Común:</i>	Parestesia
	<i>Poco común:</i>	Trastorno del habla

Se han reportado casos de sequedad persistente de la boca (> 110 días) de intensidad grave que podrían causar otras complicaciones como gingivitis, disfagia y caries.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción.

El empleo concomitante de Xeomin® con antibióticos aminoglucósidos u otros medicamentos que interfieren con la transmisión neuromuscular (por ejemplo, los relajantes musculares de tipo tubocurarina), deberán usarse con precaución, ya que estos agentes podrían potenciar el efecto de la toxina.

Adicionalmente cuando se utiliza para el tratamiento de la sialorrea crónica, la irradiación a la cabeza y el cuello y/o la administración conjunta de anticolinérgicos (por ejemplo, atropina, glicopirronio, utilización alternativa glicopirrolato, escopolamina) puede aumentar el efecto de la toxina.

Vía de administración: Intramuscular, Intradermal

Dosificación y Grupo etario:

Adultos, niños y adolescentes (de 2 a 17 años) según la indicación: Espasticidad de la extremidad inferior y superior en niños y adolescentes (de 2 a 17 años).

Indicaciones estéticas

Volumen de inyección por sitio de inyección: aproximadamente de 0.04 a 0.1 ml, dependiendo de la dilución.

Las posibles diluciones de XEOMIN para el tratamiento de indicaciones estéticas se indican en la siguiente tabla:

Tabla 1: Volúmenes de disolvente para la reconstitución de XEOMIN para el tratamiento de indicaciones estéticas:



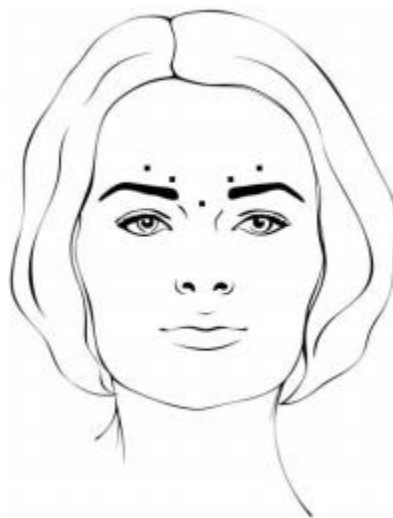
Dosis resultante (en unidades por 0.1 ml)	Disolvente agregado (cloruro de sodio 9 mg/ml (0.9 %) solución para inyección)	
	Frasco con 50 unidades	Frasco con 100 unidades
4 unidades	1.25 ml	2.5 ml
5 unidades	1 ml	2 ml

Para tratamientos repetidos, la frecuencia generalmente no deberá ser mayor a 3 meses.

Líneas glabellares

Se recomienda un volumen de inyección: 0,1 ml (4 unidades) para los 5 sitios de inyección: dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo procerus.

Dosis total: entre 20-30 unidades pueden ser administradas de acuerdo a las necesidades individuales del paciente.



La mejoría de las líneas glabellares ocurre aproximadamente dentro de los 2 o 3 días siguientes a la aplicación.

Duración del efecto: hasta 4 meses después de la inyección; sin embargo, puede durar más o menos en pacientes concretos.

Líneas laterales periorbitales (líneas del canto lateral)

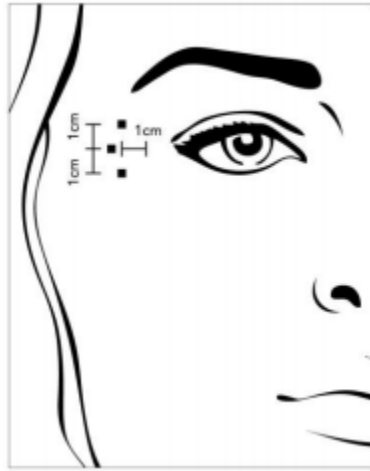
Esquema de 3 puntos de inyección

Se recomienda un volumen de inyección de 0.1 ml (4 unidades) bilateralmente en cada uno de 3 sitios de inyección:

Una inyección aproximadamente 1 cm lateral del (9:00/3:00) de la posición del reloj del músculo orbicular del ojo)

Dos inyecciones aproximadamente 1 cm por arriba y debajo del área de la primera inyección (10:00/02:00 de la posición del reloj a 08:00/04:00 de la posición del reloj, respectivamente).

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Esquema de 4 puntos de inyección

Se recomienda un volumen de inyección de 0,075 ml (3 unidades) bilateralmente en cada uno de los 4 sitios de inyección:

Marcar a 1 cm desde el borde orbital óseo.

Las primeras dos inyecciones aproximadamente 0,5 cm arriba y debajo de este punto (02:30/09:30 de la posición del reloj a 03:30/08:30 de la posición del reloj respectivamente del músculo orbicular del ojo).

Dos inyecciones aproximadamente a 1 cm arriba y debajo del primer punto marcado.



Dosis de 12 unidades por cada lado (dosis total: 24 unidades) pueden ser administradas.

La mejoría de las líneas laterales periorbitales ocurre dentro de los 6 primeros días. Efecto máximo: se percibe normalmente en el día 14. Usualmente el efecto dura hasta 4 meses después de la aplicación; sin embargo, puede durar más o menos en pacientes concretos.

Líneas horizontales en la frente

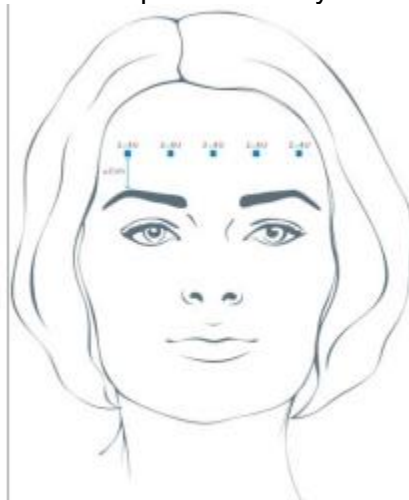
Dosis total: de 10 a 20 unidades pueden ser administradas de acuerdo a las necesidades individuales de los pacientes.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis por sitios de inyección:

- 10 a 20 unidades en el músculo frontalis en cinco sitios de inyección alineados horizontalmente por lo menos 2 cm arriba del borde orbitario
- 2 unidades, 3 unidades, o 4 unidades por sitio de inyección, respectivamente.



Mejoría de las líneas horizontales en la frente: usualmente dentro de los 7 primeros días.

Duración del efecto: hasta 4 meses después de la aplicación; sin embargo, puede durar más o menos en pacientes concretos.

Indicaciones neurológicas

General

Para el tratamiento de indicaciones neurológicas, la dosis óptima, frecuencia y número de sitios de inyección en el músculo(s) tratado(s) deben ser individualizados para cada paciente y determinados por el profesional de la salud. Se debe hacer una valoración de la dosis.

Posibles diluciones para el tratamiento de indicaciones neurológicas se indican en la siguiente tabla: Tabla 2: Volúmenes de disolvente para la reconstitución de XEOMIN para el tratamiento de indicaciones neurológicas

Dosis resultante (en unidades por 0.1 ml)	Disolvente añadido (cloruro de sodio 9 mg/ml (0.9 %) solución para inyección)		
	Frasco con 50 unidades	Frasco con 100 unidades	Frasco con 200 unidades
40 unidades	0.125 ml	0.25 ml	0.5 ml
20 unidades	0.25 ml	0.5 ml	1 ml
10 unidades	0.5 ml	1 ml	2 ml
8 unidades	0.625 ml	1.25 ml	2.5 ml
5 unidades	1 ml	2 ml	4 ml
4 unidades	1.25 ml	2.5 ml	5 ml
2.5 unidades	2 ml	4 ml	No aplica
2 unidades	2.5 ml	5 ml	No aplica
1.25 unidades	4 ml	No aplica	No aplica

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Distonía cervical (tortícolis espasmódica)

Se recomienda un volumen de inyección de aproximadamente 0,1 a 0,5 ml por punto de inyección. Normalmente, la dosis estándar administrada es de hasta 200 unidades por sesión de tratamiento y la dosis total no debe exceder las 300 unidades.

No deberán administrarse más de 50 unidades en ningún punto de inyección.

Xeomin® es usualmente inyectado en los músculos esternocleidomastoideos, elevador de la escápula, escaleno, esplenio de la cabeza y/o el músculo del trapecio. Esta lista no es exhaustiva, ya que cualquiera de los músculos responsables del control de la posición de la cabeza puede ser afectado y, por lo tanto, requerir tratamiento.

La mediana hasta el comienzo del efecto se produce dentro de los siete días posteriores a la inyección. El efecto de cada tratamiento dura generalmente de 3 a 4 meses; sin embargo, la duración puede ser significativamente más larga o más corta.

Los intervalos del tratamiento estarán determinados sobre la base de la necesidad actual de cada paciente.

Se puede lograr un mayor beneficio para el paciente si se vuelve a tratar cuando los síntomas vuelven a un nivel clínicamente significativo de incomodidad y gravedad. La duración de la acción depende de la dosis, la técnica de inyección y otras variables. Por lo general, el paciente debe ser tratado usando la dosis efectiva más baja en los intervalos más largos clínicamente indicados entre inyecciones.

Si en casos individuales la duración del efecto es inferior a 12 semanas, la siguiente inyección puede administrarse antes, teniendo en cuenta la relación riesgo-beneficio. Para tratamientos repetidos, la frecuencia generalmente no deberá ser mayor a 6 semanas, y una sola inyección administrada antes de las 12 semanas no indica una necesidad general de reinyección regular más temprana. Si es necesario reducir el intervalo entre inyecciones, deben seguirse las siguientes recomendaciones:

1. Petición activa del paciente
2. Una confirmación objetiva de la necesidad de una inyección
3. Ausencia de reacciones adversas a la inyección anterior
4. La dosis no debe aumentarse cuando se reduce el intervalo. En caso de que los intervalos se reduzcan por debajo de las 12 semanas, se debe realizar una estrecha vigilancia de las reacciones adversas. En un estudio clínico controlado Xeomin® ha sido eficaz y bien tolerado cuando es inyectado en intervalos de 6 y 20 semanas (mediana: 12 semanas).

Blefarospasmo

El volumen de inyección y la dosis inicial recomendada es de: 1,25 a 2,5 unidades (0,05 - 0,1 ml) por punto de inyección.

La dosis inicial no deberá ser superior a 25 unidades por ojo.

Para pacientes nuevos, la dosis inicial no deberá ser superior a 25 unidades por ojo.

Normalmente, la dosis total no deberá ser superior a 100 unidades por sesión de tratamiento y 50 unidades por ojo.

Xeomin® se inyecta en las partes medial y lateral del músculo orbicular del ojo, en el párpado superior y en la región lateral del músculo orbicular del ojo del párpado inferior.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



También pueden inyectarse en otros lugares de la región de la frente, del músculo orbicular y de la región superior de la cara, si los espasmos musculares en estas zonas interfieren con la visión.

En los casos de blefarospasmo unilateral las inyecciones deben limitarse al ojo afectado. Los pacientes con espasmo hemifacial deben ser tratados como en el caso del blefarospasmo unilateral.

La mediana de tiempo hasta el comienzo de la acción se observa dentro de los cuatro días después de la inyección. El efecto de cada tratamiento generalmente dura de 3 a 5 meses; sin embargo, la duración puede ser significativamente más larga o más corta en cada paciente.

Los intervalos del tratamiento estarán determinados sobre la base de la necesidad actual de cada paciente.

Se puede lograr un mayor beneficio para el paciente si se vuelve a tratar cuando los síntomas vuelven a un nivel clínicamente significativo de incomodidad y gravedad. La duración de la acción depende de la dosis, la técnica de inyección y otras variables. Por lo general, el paciente debe ser tratado usando la dosis efectiva más baja en los intervalos más largos clínicamente indicados entre inyecciones.

Si en casos individuales la duración del efecto es inferior a 12 semanas, la siguiente inyección puede administrarse antes, teniendo en cuenta la relación riesgo-beneficio. Para tratamientos repetidos, la frecuencia generalmente no deberá ser mayor a 6 semanas, y una sola inyección administrada antes de las 12 semanas no indica una necesidad general de reinyección regular más temprana. Si es necesario reducir el intervalo entre inyecciones, deben seguirse las siguientes recomendaciones:

4. Petición activa del paciente
5. Una confirmación objetiva de la necesidad de una inyección
6. Ausencia de reacciones adversas a la inyección anterior

La dosis no debe aumentarse cuando se reduce el intervalo. En caso de que los intervalos se reduzcan por debajo de las 12 semanas, se debe realizar una estrecha vigilancia de las reacciones adversas. En un estudio clínico controlado Xeomin® ha sido eficaz y bien tolerado cuando es inyectado en intervalos de 6 y 20 semanas (mediana: 12 semanas).

Espasticidad del miembro superior (adultos)

Volumen de inyección por punto de inyección: aproximadamente de 0.2 a 1 ml (puede ser excedido a 1.5 ml en determinados casos).

La dosis exacta, frecuencia y el número de puntos de inyección se deben ajustar en forma individual según el tamaño, número y localización de los músculos afectados, de la gravedad de la espasticidad y de la presencia de debilidad muscular local.



Tabla 3: Dosis de tratamiento por músculo:

<u>Patrón clínico</u> <i>Músculo</i>	Unidades (Rango)	Número de puntos de inyección por músculo
<u>Puño cerrado:</u>		
<i>Flexor superficial de los dedos</i>	25-100	2
<i>Flexor profundo de los dedos</i>	25-100	2
<u>Muñeca flexionada:</u>		
<i>Flexor radial del carpio</i>	25-100	1-2
<i>Flexor cubital del carpio</i>	20-100	1-2
<u>Codo flexionado:</u>		
<i>Supinador largo</i>	25-100	1-3
<i>Biceps</i>	50-200	1-4
<i>Braquial anterior</i>	25-100	1-2
<u>Antebrazo en pronación:</u>		
<i>Pronador cuadrado</i>	10-50	1
<i>Pronador Redondo</i>	25-75	1-2
<u>Pulgar pegado a la palma:</u>		
<i>Flexor largo del pulgar</i>	10-50	1
<i>Abductor del pulgar</i>	5-30	1
<i>Flexor corto del pulgar / Oponente del pulgar</i>	5-30	1
<u>Hombro rotado internamente/extendido/aducido:</u>		
<i>Deltoides, porción clavicular</i>	20-150	1-3
<i>Dorsal ancho</i>	25-150	1-4
<i>Pectoral mayor</i>	20-200	1-6
<i>Subescapular</i>	15-100	1-4
<i>Redondo mayor</i>	20-100	1-2

No se deben administrar más de 250 unidades a los músculos del hombro.

La dosis total recomendada para el miembro superior no debe exceder las 500 unidades por sesión de tratamiento.

La mediana hasta el comienzo del efecto se produce dentro de los cuatro días posterior a la inyección. El efecto máximo de mejoría del tono muscular se produjo a las 4 semanas. En general el efecto del tratamiento dura hasta 28 semanas.

No se deben repetir las inyecciones en intervalos menores a 12 semanas.

Los intervalos de tratamiento deben ser determinados con base en la necesidad clínica actual de cada paciente.

Espasticidad del miembro inferior y superior (niños/adolescentes)

Se recomienda una solución reconstituida a una concentración entre 1,25 unidades/0,1 ml y 5 unidades/0,1 ml.

La dosis exacta, la frecuencia y el número de puntos de inyección deben adaptarse a cada paciente en función del tamaño, el número y la localización de los músculos implicados, la gravedad de la espasticidad y la presencia de debilidad muscular local.

Los rangos de dosis para los músculos y los patrones clínicos están sujetos a los rangos ajustados de peso corporal y siempre tienen que ser calculados. La dosis resultante no debe exceder la dosis máxima recomendada.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No debe excederse una dosis máxima de 25 unidades y un volumen máximo de 0,5 ml por punto de inyección para niños/adolescentes de menos de 25 kg de peso corporal.

Para niños/adolescentes ≥ 25 kg de peso corporal, no debe excederse una dosis máxima de 50 unidades y un volumen máximo de 1 ml por punto de inyección.

La duración del efecto: según la necesidad de reinyección, normalmente 14 semanas; sin embargo, puede ser más larga (hasta 36 semanas) o más corta (12 semanas) en cada paciente.

Por lo general, la repetición del tratamiento no debe ser más frecuente que cada 12 semanas. Los intervalos de tratamiento deben determinarse en función de la necesidad clínica real de cada paciente.

Espasticidad del miembro inferior (niños/adolescentes)

Recomendación de tratamiento inicial:

Por lo general, para el tratamiento uni- o bilateral la dosis inicial recomendada es de 2 unidades por kg de peso corporal, con un máximo de 50 unidades por patrón clínico de miembro inferior.

La dosis inicial total es de 4 unidades por kg de peso corporal con una dosis máxima de 100 unidades.

Tabla 4: Se recomiendan los siguientes rangos de dosis para el tratamiento inicial de los patrones clínicos pie equino, muslo aducido y rodilla flexionada:

<u>Patrón clínico</u> <i>Músculo</i>	Unidades por kg de peso corporal	Dosis máxima (Unidades)	Número de puntos de inyección por músculo
Dosis total para el miembro inferior	4	100	
<u>Pie equino:</u>	2	50	
<i>Gastrocnemio (medial y lateral)</i>	0.75-1.5	37.5	2-6
<i>Sóleo</i>	0.5-1	25	1-4
<i>Tibial posterior</i>	0.5-0.75	18.75	1-3
<i>Flexor largo de los dedos/flexor largo del dedo gordo</i>	0.25-0.75	18.75	1-3
<u>Rodilla flexionada:</u>	2	50	
<i>Semitendinoso</i>	0.5-1	25	1-4
<i>Semimembranoso</i>	0.5-1	25	1-4
<i>Biceps femoral</i>	0.5-1	25	1-4
<i>Grácil</i>	0.5-0.75	18.75	1-3
<u>Muslo aducido:</u>	2	50	
<i>Grácil</i>	0.5-0.75	18.75	1-3
<i>Aductor largo/corto</i>	1-1.5	37.5	2-6
<i>Aductor mayor</i>	0.5-1	25	1-4

Recomendación de tratamiento repetido: Con los tratamientos repetidos, las dosis para tratamiento uni- o bilateral pueden aumentarse si así lo requieren las necesidades individuales del paciente. Se deben inyectar dosis de 2 a 8 unidades por kg de peso corporal y una dosis máxima de 200 unidades por patrón clínico de miembro inferior en las sesiones de repetición del tratamiento.

Se deben administrar dosis totales de 4 a 16 unidades por kg de peso corporal, con una dosis máxima de 400 unidades.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 5: Se recomiendan los siguientes rangos de dosis para el tratamiento repetido de los patrones clínicos pie equino, muslo aducido y rodilla flexionada:

<u>Patrón clínico</u> <i>Músculo</i>	Unidades por kg de peso corporal	Dosis máxima (Unidades)	Número de puntos de inyección por músculo
Dosis total para el miembro inferior	4-16	400	
<u>Pie equino:</u>	2-8	200	
<i>Gastrocnemio (medial y lateral)</i>	0.75-6	150	2-6
<i>Sóleo</i>	0.5-4	100	1-4
<i>Tibial posterior</i>	0.5-3	75	1-3
<i>Flexor largo de los dedos/flexor largo del dedo gordo</i>	0.25-3	75	1-3
<u>Rodilla flexionada:</u>	2-8	200	
<i>Semitendinoso</i>	0.5-4	100	1-4
<i>Semimembranoso</i>	0.5-4	100	1-4
<i>Biceps femoral</i>	0.5-4	100	1-4
<i>Grácil</i>	0.5-3	75	1-3
<u>Muslo aducido:</u>	2-8	200	
<i>Grácil</i>	0.5-3	75	1-3
<i>Aductor largo/corto</i>	1-6	150	2-6
<i>Aductor mayor</i>	0.5-4	100	1-4

Espasticidad del miembro superior (niños/adolescentes)

Recomendación de tratamiento inicial:

Por lo general, para el tratamiento uni- o bilateral la dosis inicial recomendada es de 2 unidades por kg de peso corporal, con un máximo de 50 unidades por cada miembro superior.

La dosis inicial total para tratamiento bilateral es de 4 unidades por kg de peso corporal con una dosis máxima de 100 unidades.

Tabla 6: Se recomiendan los siguientes rangos de dosis por cada miembro superior para el tratamiento inicial de los patrones clínicos codo flexionado, muñeca flexionada, antebrazo en pronación, puño cerrado y pulgar pegado a la palma:



<u>Patrón clínico</u> <i>Músculo</i>	Unidades por kg de peso corporal	Dosis máxima (Unidades)	Número de puntos de inyección por músculo
Dosis total para el miembro superior	4	100	
Dosis total para cada miembro superior	2	50	
<u>Codo flexionado:</u>			
<i>Supinador largo</i>	0.3-0.5	12.5	1-2
<i>Biceps</i>	0.5-0.8	20.0	1-3
<i>Braquial anterior</i>	0.3-0.5	12.5	1-2
<u>Muñeca flexionada</u>			
<i>Flexor radial del carpo</i>	0.3	7.5	1
<i>Flexor cubital del carpo</i>	0.3	7.5	1
<u>Antebrazo en pronación:</u>			
<i>Pronador cuadrado</i>	0.1	2.5	2
<i>Pronador Redondo</i>	0.3-0.5	12.5	1
<u>Puño cerrado:</u>			
<i>Flexor superficial de los dedos</i>	0.3	7.5	1
<i>Flexor profundo de los dedos</i>	0.3	7.5	1
<u>Pulgar pegado a la palma:</u>			
<i>Flexor largo del pulgar</i>	0.3	7.5	1
<i>Abductor del pulgar/flexor corto del pulgar/oponente del pulgar</i>	0.1	2.5	1

Recomendación de tratamiento repetido:

Con los tratamientos repetidos, las dosis para tratamiento uni- o bilateral pueden aumentarse si así lo requieren las necesidades individuales del paciente. Se deben inyectar dosis de 2 a 8 unidades por kg de peso corporal y una dosis máxima de 200 unidades por cada miembro superior en las sesiones de repetición del tratamiento.

Se deben administrar dosis totales de 4 a 16 unidades por kg de peso corporal, con una dosis máxima de 400 unidades.

Se recomiendan los siguientes rangos de dosis por cada miembro superior para el tratamiento repetido de los patrones clínicos codo flexionado, muñeca flexionada, antebrazo en pronación, puño cerrado y pulgar pegado a la palma:



<u>Patrón clínico</u> <i>Músculo</i>	Unidades por kg de peso corporal	Dosis máxima (Unidades)	Número de puntos de inyección por músculo
Dosis total para el miembro superior	4-16	400	
Dosis para cada miembro superior	2-8	200	
<u>Codo flexionado</u>			
<i>Supinador largo</i>	0.3-2	50	1-2
<i>Biceps</i>	0.5-3	75	1-3
<i>Braquial anterior</i>	0.3-2	50	1-2
<u>Muñeca flexionada</u>			
<i>Flexor radial del carpo</i>	0.3-1	25	1
<i>Flexor cubital del carpo</i>	0.3-1	25	1
<u>Antebrazo en pronación</u>			
<i>Pronador cuadrado</i>	0.1-0.5	12.5	2
<i>Pronador Redondo</i>	0.3-2	50	1
<u>Puño cerrado</u>			
<i>Flexor superficial de los dedos</i>	0.3-1	25	1
<i>Flexor profundo de los dedos</i>	0.3-1	25	1
<u>Pulgar pegado a la palma</u>			
<i>Flexor largo del pulgar</i>	0.3-1	25	1
<i>Abductor del pulgar/flexor corto del pulgar/oponente del pulgar</i>	0.1-0.5	12.5	1

Espasticidad combinada de los miembros inferiores y superiores (niños/adolescentes)

El tratamiento de la espasticidad de múltiples patrones/multi-niveles de miembro inferior en combinación con miembro superior debe realizarse sobre la base de las dosis anteriores y las recomendaciones para el tratamiento inicial y repetido.

Recomendación de tratamiento inicial:

Por lo general, la dosis total recomendada para el tratamiento inicial combinado de los miembros inferiores y superiores es de 8 unidades por kg de peso corporal (dosis total máxima de 200 unidades). Esta dosis total inicial se dividirá entre el miembro inferior (4 unidades por kg de peso corporal, máximo 100 unidades) y el miembro superior (4 unidades por kg de peso corporal, máximo 100 unidades).

Recomendación de tratamiento repetido:

Si las necesidades individuales del paciente lo exigen, las dosis máximas totales pueden aumentarse en sesiones repetidas para el tratamiento combinado del miembro inferior y superior:

- En el caso de pacientes ambulatorios con niveles I-III del Sistema de Clasificación de la Función Motora Bruta (GMFCS), se deben administrar dosis de 8 a 20 unidades por kg de peso corporal hasta una dosis máxima de 500 unidades. No deben aplicarse más de 16 unidades por kg de peso corporal (máximo 400 unidades) para el tratamiento de la espasticidad de los miembros inferiores o superiores.
- En los casos de pacientes no ambulatorios con niveles IV-V de GMFCS, deben administrarse dosis de 8-16 unidades por kg de peso corporal hasta una dosis máxima de 400 unidades.

Sialorrea crónica

Debe utilizarse una solución reconstituida a una concentración de 5 unidades/0,1 ml.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



XEOMIN se inyecta en las glándulas parótidas y submandibulares de ambos lados (por tratamiento cuatro inyecciones en total). La dosis se divide con una relación de 3:2 entre las glándulas parótidas y submandibulares de la siguiente manera:

Glándulas	Unidades	Volumen
<u>Glándulas parótidas:</u>	30 unidades por lado	0.6 ml por inyección
<u>Glándulas submandibulares:</u>	20 unidades por lado	0.4 ml por inyección

El punto de inyección debe estar cerca del centro de la glándula. Se recomiendan los puntos de referencia anatómicos o la orientación por ultrasonido para la localización de las glándulas salivales involucradas.

La dosis total recomendada por sesión de tratamiento es de 100 unidades.

La repetición del tratamiento no debe ser más frecuente que cada 16 semanas.

Los intervalos de tratamiento deben determinarse en función de la necesidad clínica real de cada paciente.

Sobredosis

Véase la información sobre los riesgos asociados a la difusión local y distante del efecto de la toxina en la sección “advertencias y precauciones especiales de uso”.

Síntomas de sobredosis

Las dosis altas de la toxina botulínica tipo A pueden provocar parálisis neuromuscular pronunciada distante del lugar de la inyección con una variedad de síntomas. Los síntomas pueden incluir debilidad general, ptosis, diplopía, dificultades para respirar, deglutir y hablar o parálisis de los músculos respiratorios, que pueden dar lugar a una neumonía por aspiración.

Los síntomas de una sobredosis no son aparentes inmediatamente después de la inyección.

Medidas a tomar en casos de sobredosis

En caso de ocurrir una sobredosis, el paciente deberá ser monitoreado por un médico durante algunos días si presenta síntomas de debilidad muscular excesiva o parálisis muscular. Puede ser necesario un tratamiento sintomático, así como medidas generales de apoyo en caso de una parálisis de los músculos respiratorios.

La recuperación completa de la función de la placa terminal/transmisión del impulso tras la inyección intramuscular se produce normalmente en un plazo de 3 a 4 meses, a medida que las terminales nerviosas se desarrollan y se reconectan con la placa terminal del músculo y el mecanismo de liberación del neurotransmisor presináptico se vuelve funcional nuevamente.

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

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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. 20201071267
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20201071267

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, en cuanto a la información para prescribir, el interesado debe:

- Ajustar el texto de indicaciones estéticas por indicaciones dermatológicas.
- Ajustar el texto de contraindicaciones al actualmente aprobado en el registro sanitario.

Respecto a la información de calidad, la Sala considera que se deben aclarar los aspectos que se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

Una vez revisada la versión 16 del PGR del producto Xeomin, se evidencia que el PGR presentado indica que es para la Unión europea (EU RMP). De acuerdo a lo anterior, debe aclarar cuál es el plan de gestión de riesgos que se aplicará en Colombia, bien sea que se modifique el título o allegue un oficio en el que se aclara que este plan es válido para Colombia.

3.6.5 BENEFIX 2000 UI POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20066857
Radicado : 20191152023 / 20201093326 / 20201101117
Fecha : 10/06/2020
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene Factor IX de coagulación recombinante (rFIX, Nonacog Alfa) 2000 UI

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

BeneFIX® está indicado para la prevención y control de los episodios hemorrágicos y para la profilaxis de rutina o quirúrgica en pacientes con hemofilia B (Deficiencia congénita del factor IX o la enfermedad de Christmas), incluyendo el control y la prevención de la hemorragia en ambientes quirúrgicos.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con una historia conocida de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la preparación o en pacientes con historia conocida de hipersensibilidad a las proteínas de hámster.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Para todos los productos de factor IX, incluyendo a BeneFIX®, se han reportado reacciones de hipersensibilidad, de tipo alérgico incluyendo anafilaxis. Con frecuencia, estos eventos han ocurrido en cercana asociación temporal con el desarrollo de inhibidores del factor IX.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe informar a los pacientes de los síntomas y signos tempranos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo urticaria, urticaria generalizada, escalofríos (rigidez), ruborización, angioedema, presión en el pecho, laringoespasma, broncoespasmo, disnea, sibilancias, desmayo, hipotensión, taquicardia, visión borrosa y anafilaxia. Si se presentan reacciones alérgicas o anafilácticas se debe suspender inmediatamente la administración de BeneFIX[®] y se debe proporcionar tratamiento médico adecuado, que puede incluir tratamiento para choque. Si alguno de los síntomas descritos ocurren, se debe aconsejar a los pacientes discontinuar la utilización del producto y contactar a su médico y/o buscar inmediatamente cuidado de urgencias dependiendo del tipo y la severidad de la reacción.

Se ha reportado síndrome nefrótico después de la inducción de tolerancia inmune con productos del factor IX en pacientes con hemofilia B, que desarrollaron inhibidores del factor IX y con antecedentes de reacciones alérgicas al factor IX. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la utilización de BeneFIX[®] para la inducción de tolerancia inmune.

En caso de reacciones alérgicas severas, se deberían considerar medidas hemostáticas alternativas.

Anticuerpos neutralizantes de la actividad (inhibidores)

Los inhibidores han sido detectados en pacientes con el uso de productos que contienen el factor IX. Al igual que con todos los productos del factor IX, pacientes en tratamiento con BeneFIX[®] deben ser monitorizados para el desarrollo de inhibidores del factor IX. Los pacientes con inhibidores del factor IX pueden encontrarse en un riesgo aumentado de anafilaxis en la medida en que se pongan en contacto con el factor IX. Los pacientes que presenten reacciones alérgicas deben ser evaluados para la presencia de inhibidores. La información preliminar sugiere que puede existir una relación entre la presencia de mutaciones importantes de delección en el gen del factor IX del paciente y un riesgo aumentado para la formación de inhibidores y de reacciones agudas de hipersensibilidad. Los pacientes a los que se les conoce que tienen una mutación importante de delección en el gen del factor IX, deben ser supervisados estrictamente para signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad aguda, particularmente durante las fases tempranas de exposición al producto. En vista del potencial para reacciones alérgicas con concentrados del factor IX, las administraciones iniciales (aproximadamente 10-20) del factor IX deben ser llevadas a cabo bajo estricta supervisión médica y en donde exista una atención médica adecuada que pueda manejar casos de reacción alérgica.

Trombosis

Históricamente la administración de concentrados del complejo de factor IX derivado del plasma humano, que contienen los factores II, VII, IX y X ha sido asociada con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas. Aunque BeneFIX[®] solo contiene el factor IX, se debe reconocer el riesgo potencial de trombosis y de coagulación intravascular diseminada (CID) observado con otros productos que contienen factor IX. Debido al riesgo potencial de complicaciones tromboembólicas, se debe tener mucha precaución cuando se administre este producto a pacientes con enfermedad hepática, en el postoperatorio, neonatos, o a pacientes en riesgo de fenómenos tromboembólicos o de coagulación intravascular diseminada (CID).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de BeneFIX[®] mediante infusión continua. Se han presentado reportes postcomercialización de eventos tromboticos incluyendo síndrome de vena cava superior (SVC) potencialmente mortal en neonatos críticamente enfermos, que estaban recibiendo BeneFIX[®] mediante infusión continua a través de un catéter venoso central.

En cada uno de estos casos se debe evaluar el beneficio del tratamiento con BeneFIX[®] frente al riesgo de estas complicaciones.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Este producto no está indicado para el tratamiento de deficiencias de otros factores (por ejemplo, II, VII, X) ni para el de pacientes con hemofilia A con inhibidores al factor VIII, ni para revertir la anticoagulación inducida por la cumarina, ni para el tratamiento de hemorragias debidas a concentraciones bajas de factores de coagulación dependientes del hígado. Este producto puede ser potencialmente peligroso en pacientes con signos de fibrinólisis o coagulación intravascular diseminada.

Acontecimientos cardiovasculares

En los pacientes con factores de riesgo cardiovascular, el tratamiento sustitutivo con BeneFIX puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Síndrome nefrótico

Se han notificado casos de síndrome nefrótico después de intentar la inducción de inmunotolerancia en pacientes con hemofilia B con inhibidores de factor IX y antecedentes de reacciones alérgicas. No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de BeneFIX para la inducción de inmunotolerancia.

Embarazo.

No se han llevado a cabo estudios de reproducción animal o durante la lactancia con el uso de BeneFIX®. No hay suficiente experiencia con el uso de productos factor IX en mujeres embarazadas. Por lo tanto, el factor IX debe ser administrado en mujeres embarazadas solo si está indicado claramente.

Lactancia.

No hay suficiente experiencia con el uso de los productos del factor IX en mujeres en periodo de lactancia, por lo tanto, BeneFIX® debe administrarse a mujeres lactantes solo si está indicado claramente.

Efectos sobre la habilidad para conducir y utilizar maquinarias.

De acuerdo con el perfil farmacodinámico y farmacocinético y las reacciones adversas informadas, BeneFIX® no tiene o tiene influencia insignificante sobre la habilidad para conducir o utilizar maquinarias.

Reacciones adversas:

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas reportadas en los estudios clínicos con pacientes previamente tratados, pacientes no previamente tratados y aquellos identificados durante su uso postcomercialización. Las frecuencias se basan en los efectos adversos relacionados con el tratamiento para estudios clínicos combinados con 287 pacientes.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla de Reacciones Adversas.

Grupo de Organos y Sistemas	Muy común $\geq 1/10$	Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco Común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Frecuencia Desconocida (no puede estimarse con los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Celulitis en el sitio de inyección ^a	
Sistemas linfático y sanguíneo		Inhibición del Factor IX ^b		
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad ^c		Reacción anafiláctica ^d
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza ^e	Mareos; Disgeusia	Somnolencia; temblor	
Trastornos oculares			Deterioro visual ^f	
Trastornos cardíacos			Taquicardia ^g	
Trastornos vasculares		Flebitis; hipotensión ^h ; rubefacción ⁱ		Síndrome de la vena cava superior ^h ; trombosis venosa profunda ^h ; trombosis ^h ; tromboflebitis ^h
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos ^h		Dificultad respiratoria	
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	Náusea		
Trastornos de la piel y subcutáneos		Erupción ^h ; urticaria		
Trastornos renales y urinarios			Infarto renal ^h	
Trastornos generales y en el sitio de administración	Pirexia	Molestia en el pecho ^h ; reacción en el sitio de infusión ⁱ ; dolor en el sitio de infusión ^j	Escalofríos	Respuesta terapéutica inadecuada ^k
Pruebas auxiliares				Recuperación inadecuada de factor IX ^h

^a Incluyendo migraña, dolor de cabeza por sinusitis
^b Incluyendo los productiva
^c Formación transitoria del inhibidor de baja titulación y formación de inhibidor de alta titulación
^d Incluyendo hipersensibilidad al medicamento, angioedema, broncoespasmo, sibilancia, disnea, y laringoespasmo
^e Incluyendo disminución de la presión arterial
^f Incluyendo sofoco, sensación de calor, piel tibia
^g Incluyendo erupción macular, erupción papular, erupción maculopapular
^h Incluyendo dolor en el pecho, rigidez en el pecho
ⁱ Incluyendo prurito en el sitio de infusión, eritema en el sitio de infusión
^j Incluyendo dolor en el sitio de infusión, molestia en el sitio de infusión
^k Incluyendo celulitis
^l Incluyendo escotoma centelleante y visión borrosa
^m Incluyendo aumento del ritmo cardíaco, taquicardia sinusal
ⁿ Se desarrolló en un paciente positivo para el anticuerpo de la hepatitis C 12 días después de una dosis de BeneFix[®] para tratar un episodio hemorrágico.
^o RAM identificado en postcomercialización
^p síndrome de la vena cava superior (SVC) en neonatos críticamente enfermos, mientras recibían BeneFix[®] por infusión continua a través de un catéter venoso central
^q Este es un término literal. No se recuperó ningún término preferido de MedDRA versión 17.1.

Si se sospecha que ocurrió alguna reacción de hipersensibilidad que se considere relacionada con la administración de BeneFIX

Desarrollo de inhibidores.

Pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores).

Uno de 65 pacientes de BeneFix[®] (incluyendo 9 pacientes que participaban solo en un estudio de cirugía) que previamente habían recibido productos derivados del plasma (PTP), presentó un inhibidor transitorio de baja respuesta (titulación máxima 1,5 UB) clínicamente relevante. Este paciente pudo continuar el tratamiento con BeneFix[®] sin presentar aumento del inhibidor ni anafilaxis.

De los resultados del estudio en pacientes previamente no tratados (PUP), 2 de 63 pacientes desarrollaron inhibidores después de 7 y 15 días de exposición. Ambos tuvieron alta titulación de inhibidores. Ambos pacientes experimentaron manifestaciones alérgicas en asociación temporal con el desarrollo de inhibidores.

Interacciones:

No se conocen interacciones de productos del factor IX recombinante de coagulación con otros medicamentos.

Se observó una corrección temporal del tiempo parcial de tromboplastina (TPT) anormal y ningún efecto en el TPT normal.

Acta No. 15 de 2020 SEMNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vía de administración:
Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:
Dosis.

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de la hemofilia B.

El tratamiento con cualquier producto de factor IX, incluyendo BeneFIX®, requiere un ajuste individualizado de la dosis. La dosis y la duración del tratamiento, para todos los productos del factor IX, dependen de la severidad de la deficiencia del factor IX, la localización y la extensión del sangrado y la condición clínica del paciente. La dosificación de BeneFIX® puede diferir de los productos del factor IX derivados del plasma.

Para asegurarse que el nivel de actividad del factor IX deseado ha sido alcanzado, se recomienda la monitorización precisa empleando el análisis de la actividad del factor IX, en particular para intervenciones quirúrgicas. Con el fin de ajustar la dosis más apropiada, las dosis deben ser tituladas teniendo en cuenta la actividad del factor IX, los parámetros farmacocinéticos (tales como la vida media y recuperación), así como la situación clínica.

El número de unidades del factor IX administradas está expresado en UI, las cuales se relacionan con los estándares actuales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los productos del factor IX. La actividad del factor IX en el plasma está expresada bien como porcentaje (relacionado al plasma normal humano) o en UI (relacionadas al estándar internacional para el factor IX en plasma). Una UI de actividad del factor IX equivale a aquella cantidad de factor IX en un mL de plasma normal humano. En cada paciente se debe evaluar regularmente la farmacocinética y ajustar la dosis de conformidad.

La información para calcular la posología es la siguiente:

Pacientes ≥ 15 años de edad.

En pacientes ≥ 15 años de edad, en promedio, una UI de BeneFIX® por kilogramo de peso corporal incrementó la actividad circulante de factor IX en 0,8 ± 0,2 (rango 0,4 a 1,4) UI/dL. El método para estimación de la dosis se muestra en el ejemplo siguiente. Si se utiliza un aumento promedio de factor IX de 0,8 UI/dL por UI/kg de peso corporal administrado, entonces:

número de UI de factor IX requeridas	=	Peso corporal (kg)	X	incremento deseado de factor IX (% o UI/dL)	X	1,2 (UI/kg por UI/dL)*
--------------------------------------	---	--------------------	---	---	---	------------------------

*Recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL)

Pacientes <15 años de edad.

En pacientes <15 años de edad, en promedio, una UI de BeneFIX® por kilogramo de peso corporal incrementó la actividad circulante de factor IX en 0,7 ± 0,3 (rango 0,2 a 2,1, mediana de 0,6 UI/dL por UI/kg). El método para estimación de la dosis se muestra en el ejemplo siguiente. Si se utiliza un aumento promedio de factor IX de 0,7 UI/dL por UI/kg de peso corporal administrado, entonces:

número de UI de factor IX requeridas	=	Peso corporal (kg)	X	incremento deseado de factor IX (% o UI/dL)	X	1,4 (UI/kg por UI/dL)*
--------------------------------------	---	--------------------	---	---	---	------------------------

*Recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL)



Dosis para los episodios de sangrado y cirugía.

En caso de que se presenten eventos hemorrágicos como los mencionados en la tabla 1 a continuación, la actividad del factor IX no debe estar por debajo del nivel de actividad plasmática dada (en % de lo normal o UI/dL) durante el período correspondiente.

Tabla 1: Guía de Dosificación para el Control y la Prevención de los Episodios de Sangrado y Cirugía

Tipo de Hemorragia	Actividad requerida de factor IX circulante (% o UI/dL)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento (días)
Menor Hematomas no complicados, músculo superficial o tejido blando	20 – 30	12 - 24	1 - 2
Moderada Intramuscular o de tejidos blandos con disección de las membranas mucosas, extracciones dentales, o hematuria	25 – 50	12 - 24	Tratar hasta que se detenga el sangrado y se inicie la cicatrización; aprox. 2 a 7 días
Severa Faringe, retrofaringe, retroperitoneo, SNC, cirugía.	50 – 100	12 - 24	7 – 10

Adaptado de Roberts y Eberst

Dosis para Profilaxis.

En un estudio clínico para la profilaxis secundaria de rutina, la dosis promedio para pacientes adultos previamente tratados (PPT) fue de 40 UI/kg (rango 13 a 78 UI/kg) en intervalos de 3 o 4 días. En pacientes más jóvenes pueden ser necesarios intervalos más cortos o dosis más altas.

Régimen de dosificación de 100 UI/kg una vez por semana.

En otros estudios clínicos en PPT con hemofilia B moderadamente severa a severa (FIX:C \leq 2%), se administró BeneFIX en un régimen de 100 UI/kg una vez por semana

Población anciana.

Los estudios clínicos de BeneFIX[®] no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años de edad y mayores como para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Como con cualquier paciente recibiendo BeneFIX[®], la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser individualizada.

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. 2020002563 emitido mediante Acta No. 16 de 2019 numeral 3.6.3, para 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. 20191152023
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191152023

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 16 de

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.3, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene Factor IX de coagulación recombinante (rFIX, Nonacog Alfa) 2000 UI

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

BeneFIX® está indicado para la prevención y control de los episodios hemorrágicos y para la profilaxis de rutina o quirúrgica en pacientes con hemofilia B (Deficiencia congénita del factor IX o la enfermedad de Christmas), incluyendo el control y la prevención de la hemorragia en ambientes quirúrgicos.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con una historia conocida de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la preparación o en pacientes con historia conocida de hipersensibilidad a las proteínas de hámster.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad:

Para todos los productos de factor IX, incluyendo a BeneFIX®, se han reportado reacciones de hipersensibilidad, de tipo alérgico incluyendo anafilaxis. Con frecuencia, estos eventos han ocurrido en cercana asociación temporal con el desarrollo de inhibidores del factor IX. Se debe informar a los pacientes de los síntomas y signos tempranos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo urticaria, urticaria generalizada, escalofríos (rigidez), ruborización, angioedema, presión en el pecho, laringoespasma, broncoespasma, disnea, sibilancias, desmayo, hipotensión, taquicardia, visión borrosa y anafilaxia. Si se presentan reacciones alérgicas o anafilácticas se debe suspender inmediatamente la administración de BeneFIX® y se debe proporcionar tratamiento médico adecuado, que puede incluir tratamiento para choque. Si algunos de los síntomas descritos ocurren, se debe aconsejar a los pacientes discontinuar la utilización del producto y contactar a su médico y/o buscar inmediatamente cuidado de urgencias dependiendo del tipo y la severidad de la reacción.

Se ha reportado síndrome nefrótico después de la inducción de tolerancia inmune con productos del factor IX en pacientes con hemofilia B, que desarrollaron inhibidores del factor IX y con antecedentes de reacciones alérgicas al factor IX. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la utilización de BeneFix® para la inducción de tolerancia inmune.

En caso de reacciones alérgicas severas, se deberían considerar medidas hemostáticas alternativas.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Anticuerpos neutralizantes de la actividad (inhibidores):

Los inhibidores han sido detectados en pacientes con el uso de productos que contienen el factor IX. Al igual que con todos los productos del factor IX, pacientes en tratamiento con BeneFix® deben ser monitorizados para el desarrollo de inhibidores del factor IX. Los pacientes con inhibidores del factor IX pueden encontrarse en un riesgo aumentado de anafilaxis en la medida en que se pongan en contacto con el factor IX. Los pacientes que presenten reacciones alérgicas deben ser evaluados para la presencia de inhibidores. La información preliminar sugiere que puede existir una relación entre la presencia de mutaciones importantes de delección en el gen del factor IX del paciente y un riesgo aumentado para la formación de inhibidores y de reacciones agudas de hipersensibilidad. Los pacientes a los que se les conoce que tienen una mutación importante de delección en el gen del factor IX, deben ser supervisados estrictamente para signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad aguda, particularmente durante las fases tempranas de exposición al producto. En vista del potencial para reacciones alérgicas con concentrados del factor IX, las administraciones iniciales (aproximadamente 10-20) del factor IX deben ser llevadas a cabo bajo estricta supervisión médica y en donde exista una atención médica adecuada que pueda manejar casos de reacción alérgica.

Trombosis:

Históricamente la administración de concentrados del complejo de factor IX derivado del plasma humano, que contienen los factores II, VII, IX y X ha sido asociada con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas. Aunque BeneFIX® solo contiene el factor IX, se debe reconocer el riesgo potencial de trombosis y de coagulación intravascular diseminada (CID) observado con otros productos que contienen factor IX. Debido al riesgo potencial de complicaciones tromboembólicas, se debe tener mucha precaución cuando se administre este producto a pacientes con enfermedad hepática, en el postoperatorio, neonatos, o a pacientes en riesgo de fenómenos tromboembólicos o de coagulación intravascular diseminada (CID).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de BeneFIX® mediante infusión continua. Se han presentado reportes postcomercialización de eventos trombóticos incluyendo síndrome de vena cava superior (SVC) potencialmente mortal en neonatos críticamente enfermos, que estaban recibiendo BeneFIX® mediante infusión continua a través de un catéter venoso central.

En cada uno de estos casos se debe evaluar el beneficio del tratamiento con BeneFIX® frente al riesgo de estas complicaciones.

Este producto no está indicado para el tratamiento de deficiencias de otros factores (por ejemplo, II, VII, X) ni para el de pacientes con hemofilia A con inhibidores al factor VIII, ni para revertir la anticoagulación inducida por la cumarina, ni para el tratamiento de hemorragias debidas a concentraciones bajas de factores de coagulación dependientes del hígado. Este producto puede ser potencialmente peligroso en pacientes con signos de fibrinólisis o coagulación intravascular diseminada.

Acontecimientos cardiovasculares:

En los pacientes con factores de riesgo cardiovascular, el tratamiento sustitutivo con BeneFIX puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Síndrome nefrótico:

Se han notificado casos de síndrome nefrótico después de intentar la inducción de inmunotolerancia en pacientes con hemofilia B con inhibidores de factor IX y

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antecedentes de reacciones alérgicas. No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de BeneFIX para la inducción de inmunotolerancia.

Embarazo:

No se han llevado a cabo estudios de reproducción animal o durante la lactancia con el uso de BeneFIX®. No hay suficiente experiencia con el uso de productos factor IX en mujeres embarazadas. Por lo tanto, el factor IX debe ser administrado en mujeres embarazadas solo si está indicado claramente.

Lactancia:

No hay suficiente experiencia con el uso de los productos del factor IX en mujeres en periodo de lactancia, por lo tanto, BeneFIX® debe administrarse a mujeres lactantes solo si está indicado claramente.

Efectos sobre la habilidad para conducir y utilizar maquinarias:

De acuerdo con el perfil farmacodinámico y farmacocinético y las reacciones adversas informadas, BeneFIX® no tiene o tiene influencia insignificante sobre la habilidad para conducir o utilizar maquinarias.

Reacciones adversas:

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas reportadas en los estudios clínicos con pacientes previamente tratados, pacientes no previamente tratados y aquellos identificados durante su uso postcomercialización. Las frecuencias se basan en los efectos adversos relacionados con el tratamiento para estudios clínicos combinados con 287 pacientes.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla de Reacciones Adversas.

Grupo de Organos y Sistemas	Muy común $\geq 1/10$	Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco Común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Frecuencia Desconocida (no puede estimarse con los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Celulitis en el sitio de inyección ^a	
Sistemas linfático y sanguíneo		Inhibición del Factor IX ^a		
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad ^d		Reacción anafiláctica ^g
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza ^a	Mareos; Disgeusia	Somnolencia; temblor	
Trastornos oculares			Deterioro visual ^h	
Trastornos cardíacos			Taquicardia ^m	
Trastornos vasculares		Flebitis; hipotensión ⁿ ; rubefacción ⁿ		Síndrome de la vena cava superior ^o ; trombosis venosa profunda ^o ; trombosis ^o ; tromboflebitis ^o
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos ^a		Dificultad respiratoria	
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	Náusea		
Trastornos de la piel y subcutáneos		Erupción ^e ; urticaria		
Trastornos renales y urinarios			Infarto renal ^h	
Trastornos generales y en el sitio de administración	Pirexia	Molestia en el pecho ⁱ ; reacción en el sitio de infusión ^j ; dolor en el sitio de infusión ^k	Escalofríos	Respuesta terapéutica inadecuada ^l
Pruebas auxiliares				Recuperación inadecuada de factor IX ^o

^a Incluyendo migraña, dolor de cabeza por sinusitis
^b Incluyendo tos productiva
^c Formación transitoria del inhibidor de baja titulación y formación de inhibidor de alta titulación
^d Incluyendo hipersensibilidad al medicamento, angioedema, broncoespasmo, sibilancia, disnea, y laringoespasmo
^e Incluyendo disminución de la presión arterial
^f Incluyendo sofoco, sensación de calor, piel tibia
^g Incluyendo erupción macular, erupción papular, erupción maculopapular
^h Incluyendo dolor en el pecho, rigidez en el pecho
ⁱ Incluyendo prurito en el sitio de infusión, eritema en el sitio de infusión
^j Incluyendo dolor en el sitio de infusión, molestia en el sitio de infusión
^k Incluyendo celulitis
^l Incluyendo escotoma centelleante y visión borrosa
^m Incluyendo aumento del ritmo cardíaco, taquicardia sinusal
ⁿ se desarrolló en un paciente positivo para el anticuerpo de la hepatitis C 12 días después de una dosis de BeneFix[®] para tratar un episodio hemorrágico.
^o RAM identificado en postcomercialización
^p síndrome de la vena cava superior (SVC) en neonatos críticamente enfermos, mientras recibían BeneFix[®] por infusión continua a través de un catéter venoso central
^q Este es un término literal. No se recuperó ningún término preferido de MedDRA versión 17.1.

Si se sospecha que ocurrió alguna reacción de hipersensibilidad que se considere relacionada con la administración de BeneFIX

Desarrollo de inhibidores:

Pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores).

Uno de 65 pacientes de BeneFix[®] (incluyendo 9 pacientes que participaban solo en un estudio de cirugía) que previamente habían recibido productos derivados del plasma (PTP), presentó un inhibidor transitorio de baja respuesta (titulación máxima 1,5 UB) clínicamente relevante. Este paciente pudo continuar el tratamiento con BeneFix[®] sin presentar aumento del inhibidor ni anafilaxis.

De los resultados del estudio en pacientes previamente no tratados (PUP), 2 de 63 pacientes desarrollaron inhibidores después de 7 y 15 días de exposición. Ambos tuvieron alta titulación de inhibidores. Ambos pacientes experimentaron manifestaciones alérgicas en asociación temporal con el desarrollo de inhibidores.

Interacciones:

No se conocen interacciones de productos del factor IX recombinante de coagulación con otros medicamentos.

Se observó una corrección temporal del tiempo parcial de tromboplastina (TPT) anormal y ningún efecto en el TPT normal.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vía de administración:
Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:
Dosis.

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de la hemofilia B.

El tratamiento con cualquier producto de factor IX, incluyendo BeneFIX®, requiere un ajuste individualizado de la dosis. La dosis y la duración del tratamiento, para todos los productos del factor IX, dependen de la severidad de la deficiencia del factor IX, la localización y la extensión del sangrado y la condición clínica del paciente. La dosificación de BeneFIX® puede diferir de los productos del factor IX derivados del plasma.

Para asegurarse que el nivel de actividad del factor IX deseado ha sido alcanzado, se recomienda la monitorización precisa empleando el análisis de la actividad del factor IX, en particular para intervenciones quirúrgicas. Con el fin de ajustar la dosis más apropiada, las dosis deben ser tituladas teniendo en cuenta la actividad del factor IX, los parámetros farmacocinéticos (tales como la vida media y recuperación), así como la situación clínica.

El número de unidades del factor IX administradas está expresado en UI, las cuales se relacionan con los estándares actuales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los productos del factor IX. La actividad del factor IX en el plasma está expresada bien como porcentaje (relacionado al plasma normal humano) o en UI (relacionadas al estándar internacional para el factor IX en plasma). Una UI de actividad del factor IX equivale a aquella cantidad de factor IX en un mL de plasma normal humano. En cada paciente se debe evaluar regularmente la farmacocinética y ajustar la dosis de conformidad.

La información para calcular la posología es la siguiente:

Pacientes ≥ 15 años de edad.

En pacientes ≥ 15 años de edad, en promedio, una UI de BeneFIX® por kilogramo de peso corporal incrementó la actividad circulante de factor IX en 0,8 ± 0,2 (rango 0,4 a 1,4) UI/dL. El método para estimación de la dosis se muestra en el ejemplo siguiente. Si se utiliza un aumento promedio de factor IX de 0,8 UI/dL por UI/kg de peso corporal administrado, entonces:

número de UI de factor IX requeridas	=	Peso corporal (kg)	X	incremento deseado de factor IX (% o UI/dL)	X	1,2 (UI/kg por UI/dL)*
--------------------------------------	---	--------------------	---	---	---	------------------------

*Recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL)

Pacientes <15 años de edad.

En pacientes <15 años de edad, en promedio, una UI de BeneFIX® por kilogramo de peso corporal incrementó la actividad circulante de factor IX en 0,7 ± 0,3 (rango 0,2 a 2,1, mediana de 0,6 UI/dL por UI/kg). El método para estimación de la dosis se muestra en el ejemplo siguiente. Si se utiliza un aumento promedio de factor IX de 0,7 UI/dL por UI/kg de peso corporal administrado, entonces:



$$\text{número de UI de factor IX requeridas} = \text{Peso corporal (kg)} \times \text{incremento deseado de factor IX (\% o UI/dL)} \times 1,4 \text{ (UI/kg por UI/dL)*}$$

*Recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL)

Dosis para los episodios de sangrado y cirugía.

En caso de que se presenten eventos hemorrágicos como los mencionados en la tabla 1 a continuación, la actividad del factor IX no debe estar por debajo del nivel de actividad plasmática dada (en % de lo normal o UI/dL) durante el período correspondiente.

Tabla 1: Guía de Dosificación para el Control y la Prevención de los Episodios de Sangrado y Cirugía

Tipo de Hemorragia	Actividad requerida de factor IX circulante (% o UI/dL)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento (días)
Menor Hemartrosis no complicada, músculo superficial o tejido blando	20 – 30	12 - 24	1 - 2
Moderada Intramuscular o de tejidos blandos con disección de las membranas mucosas, extracciones dentales, o hematuria	25 – 50	12 - 24	Tratar hasta que se detenga el sangrado y se inicie la cicatrización; aprox. 2 a 7 días
Severa Faringe, retrofaringe, retroperitoneo, SNC, cirugía.	50 – 100	12 - 24	7 – 10

Adaptado de Roberts y Eberst

Dosis para Profilaxis.

En un estudio clínico para la profilaxis secundaria de rutina, la dosis promedio para pacientes adultos previamente tratados (PPT) fue de 40 UI/kg (rango 13 a 78 UI/kg) en intervalos de 3 o 4 días. En pacientes más jóvenes pueden ser necesarios intervalos más cortos o dosis más altas.

Régimen de dosificación de 100 UI/kg una vez por semana.

En otros estudios clínicos en PPT con hemofilia B moderadamente severa a severa (FIX:C ≤2%), se administró BeneFIX en un régimen de 100 UI/kg una vez por semana

Población anciana.

Los estudios clínicos de BeneFIX® no incluyeron un número suficientes de sujetos de 65 años de edad y mayores como para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Como con cualquier paciente recibiendo BeneFIX®, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser individualizada.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el inserto e información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191152023.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 9.1 del producto BENEFIX. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.6 BENLYSTA 120 MG POLVO LIOFILIZADO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20048122
Radicado : 20191121806 / 20191134307 / 20201093665
Fecha : 27/05/2020
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:
Cada vial (1.5 mL) contiene 120mg de Belimumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Benlysta está indicado como terapia complementaria en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) con anticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (por ejemplo, anticuerpos antiDNA de doble cadena positivos y bajo complemento), a pesar del tratamiento estándar y que no presente nefritis activa severa o lupus activo severo del sistema nervioso central.

Contraindicaciones:

Benlysta está contraindicado en pacientes que han demostrado anafilaxia a Benlysta.

Precauciones y advertencias:

Uso concomitante con tratamientos dirigidos a las células B y ciclofosfamida

No se ha estudiado Benlysta en combinación con otros tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida intravenosa. Se debe tener precaución si se coadministra Benlysta con otros tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida.

Hipersensibilidad y reacciones a la infusión

La administración de Benlysta puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad y a la infusión que pueden ser graves y pueden ser fatales. En caso de que se presente una reacción grave, debe interrumpirse la administración de Benlysta y administrarse un tratamiento médico apropiado. Los pacientes con historia de múltiples alergias a medicamentos o hipersensibilidad significativa pueden estar en mayor riesgo.

Puede administrarse premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, antes de la infusión de Benlysta. Hay insuficiente evidencia para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o gravedad de las reacciones a la infusión. En estudios clínicos, las reacciones serias de hipersensibilidad y a la infusión afectaron a menos de 1% de los pacientes, e incluyeron reacción anafiláctica, bradicardia, hipotensión, angioedema y disnea. Las reacciones a la infusión ocurrieron con mayor frecuencia en los dos primeros días de infusión y tendieron a disminuir con las infusiones subsiguientes. Por lo tanto, se debe monitorear a los pacientes durante y por un periodo apropiado después de la administración de Benlysta. Los pacientes tratados con Benlysta deben ser prevenidos de los riesgos potenciales, los signos y síntomas de tales reacciones, y de la importancia de buscar inmediatamente atención médica. Se han observado e incluido reacciones y síntomas no agudos de hipersensibilidad retardada tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Riesgo de infecciones

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de Benlysta puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones. Se han reportado infecciones graves, incluyendo casos fatales, en pacientes con SLE recibiendo terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta. Los pacientes que desarrollen una infección al estar bajo tratamiento con Benlysta, deben ser monitoreados estrechamente, y debe considerarse la suspensión del inmunosupresor. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Benlysta en pacientes con infecciones crónicas.

Depresión y suicidio

En estudios clínicos controlados intravenosos y subcutáneos, los trastornos psiquiátricos (depresión, ideación y comportamiento suicida) se informaron con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Benlysta, incluido un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg y un suicidio en un paciente que recibió 1 mg/kg. Los médicos deben evaluar cuidadosamente el riesgo de depresión y suicidio considerando el historial médico del paciente y el estado psiquiátrico actual antes del tratamiento con Benlysta, y continuar monitoreando a los pacientes durante el tratamiento. Los médicos deben aconsejar a los pacientes (y cuidadores cuando corresponda) que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica acerca de síntomas psiquiátricos nuevos o que empeoren. El riesgo y el beneficio de continuar el tratamiento con Benlysta deben evaluarse cuidadosamente en los pacientes que desarrollan tales síntomas.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML por sus siglas en inglés)

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) resultante en deficiencias neurológicas, incluyendo casos fatales, ha sido reportada en pacientes con SLE que han recibido terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta. El diagnóstico de PML debe ser considerado en cualquier paciente con aparición nueva de signos o síntomas de deterioro neurológico. El paciente debe remitirse a un neurólogo o al especialista apropiado para su evaluación y si se confirma el diagnóstico de leucoencefalopatía multifocal progresiva, debe considerarse el suspender la terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta.

Por esta razón, el médico debe informar al paciente que la PML es una condición cerebral seria que amenaza la vida y que la posibilidad de adquirir PML puede ser mayor si el paciente es tratado con medicamentos que debiliten su sistema inmune incluyendo Belimumab. El médico debe recomendar al paciente que le informe inmediatamente si tiene pérdida de memoria, dificultad para pensar, hablar y/o caminar, pérdida de visión o problemas similares.

Riesgo de malignidades

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de Benlysta puede aumentar el riesgo potencial de desarrollar malignidades. En estudios clínicos, no se observó diferencia alguna en la tasa de malignidades entre los grupos tratados con Benlysta y los grupos tratados con placebo.

Inmunización

No se deben administrar vacunas con microorganismos vivos 30 días antes, o de manera concurrente con Benlysta, ya que no se ha establecido su seguridad clínica. No hay datos disponibles acerca de la transmisión secundaria de infección de personas que reciben vacunas con microorganismos vivos a pacientes que están recibiendo Benlysta.

Debido a su mecanismo de acción, Benlysta puede interferir con la respuesta a las inmunizaciones.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sin embargo, en un estudio para evaluar la respuesta a una vacuna 23 valente neumocócica, las respuestas globales inmunológicas a los diferentes serotipos fueron similares en pacientes con SLE recibiendo belimumab comparado con aquellos no recibiendo tratamiento en el momento de la vacunación.

Existen datos limitados que sugieren que Benlysta no afecta significativamente la capacidad de mantener una respuesta inmune protectora a las inmunizaciones recibidas antes de la administración de Benlysta.

BENLYSTA no se ha estudiado en los siguientes grupos de pacientes, y no se recomienda su uso en:

- Lupus del sistema nervioso central activo grave.
- Nefritis lúpica activa grave.
- VIH.
- Pacientes con antecedentes o infección activa por virus de hepatitis B o C.
- Hipogammaglobulinemia (IgG <400 mg/dl) o deficiencia de IgA (IgA <10 mg/dl).
- Antecedentes de trasplante de órgano mayor o trasplante de células madre hematopoyéticas/médula ósea o trasplante renal.

Reacciones adversas:

Se ha evaluado la seguridad de Benlysta en pacientes con SLE en tres estudios controlados con placebo y administración intravenosa pre-registro, un estudio controlado con placebo y administración subcutánea, y un estudio intravenoso post-comercialización controlado con placebo.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Benlysta (10 mg/kg por vía intravenosa durante un periodo de 1 hora los días 0, 14, 28, y luego cada 28 días durante 52 semanas) en 674 pacientes con SLE, incluyendo 472 expuestos hasta por 52 semanas y 556 pacientes expuestos a 200 mg de belimumab subcutáneo una vez a la semana durante 52 semanas. La información de seguridad presentada incluye datos posteriores a la semana 52 de algunos pacientes. También se incluye información de los reportes postmercado.

La mayoría de los pacientes también recibieron uno o más de los siguientes tratamientos concomitantes para el SLE: corticoesteroides, agentes inmunomoduladores, anti-maláricos, antiinflamatorios no esteroideos. Las reacciones adversas están listadas abajo por clase de sistema orgánico corporal MedDRA y por frecuencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

- Muy común ≥ 1 en 10
- Común ≥ 1 en 100 y < 1 en 10
- No común ≥ 1 en 1,000 y < 1 en 100

SOC según el MedDRA	Muy común:	Común:	No común:
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Infecciones		
<i>Trastornos del sistema inmune</i>		Reacción de hipersensibilidad *	Reacción anafiláctica Angioedema



<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Depresión	Ideación suicida Comportamiento suicida
<i>Trastornos de piel y el tejido subcutáneo</i>			Exantema Urticaria
<i>Trastornos generales y en el sitio de administración</i>		Pirexia Reacciones sistémicas relacionadas con la Infusión *	

* “Reacción de hipersensibilidad” considera un grupo de términos, incluyendo anafilaxia, que se puede manifestar como diferentes síntomas incluyendo hipotensión, angioedema, urticaria o exantema, prurito, y disnea. “Reacción relacionada con la Infusión” considera un grupo de términos y puede manifestarse con diferentes síntomas incluyendo bradicardia, mialgia, cefalea, exantema, urticaria, fiebre, hipotensión, hipertensión, mareo, y artralgia. Debido a la similitud de signos y síntomas, no es posible distinguir entre reacciones de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la infusión en todos los casos.

Reacciones de hipersensibilidad: En 0.4% de los pacientes se reportaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas con Benlysta, las cuales requirieron la suspensión permanente del tratamiento. Estas reacciones generalmente se observaron el día de la infusión, y pacientes con una historia de múltiples alergias a medicamentos o reacciones de hipersensibilidad significativas pueden estar en un mayor riesgo. Después de la infusión de tratamiento apropiado, se han observado retrasos de varias horas en la presentación de reacciones de hipersensibilidad agudas, e incluso recurrencia de reacciones clínicamente significativas después de una resolución inicial de síntomas. Se han observado e incluido reacciones y síntomas no agudos de hipersensibilidad retardada tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Infecciones: En estudios clínicos, la incidencia global de infecciones fue de 70% en el grupo recibiendo belimumab y 67% en el grupo recibiendo placebo. Infecciones que ocurrieron en al menos 3% de los pacientes recibiendo belimumab y al menos 1% más frecuentemente que los pacientes recibiendo placebo, fueron nasofaringitis, bronquitis, faringitis, cistitis, y gastroenteritis viral. Infecciones serias ocurrieron en 5% de los pacientes recibiendo tanto belimumab o placebo; infecciones oportunistas graves significaron <1% y 0% de ellas, respectivamente. Algunas infecciones fueron graves o fatales.

Trastornos psiquiátricos: en los estudios clínicos intravenosos pre-registro, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.2% (8/674) de pacientes que recibieron Benlysta 10 mg/kg y el 0.4% (3/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.6% (4/674) de los pacientes que recibieron 10 mg/kg de Benlysta y en el 0.3% (2/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se informó un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg de Benlysta (y uno se informó en un paciente que recibió 1 mg/kg de Benlysta); No hubo informes en pacientes que recibieron placebo.

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, posterior a la comercialización con Benlysta 10 mg/kg administrado por vía intravenosa, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.0% (20/2002) de los pacientes que recibieron Benlysta y el 0.3% (6/2001) de pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.3% (7/2002) de los pacientes que recibieron Benlysta y en <0.1% (1/2001) que recibieron placebo. La incidencia global de ideación o conducta suicida grave o autolesión sin intención suicida fue del 0.7% (15/2002) en el grupo Benlysta y del 0.2% (5/2001) en el grupo placebo. En la Escala de Clasificación de Severidad de Suicidio de Columbia (SSRS-C), el 2.4% (48/1974) de los pacientes que recibieron Benlysta informaron de una ideación



o comportamiento suicida en comparación con el 2.0% (39/1988) de los pacientes que recibieron placebo. No se reportó suicidio en ninguno de los grupos.

Los estudios intravenosos no excluyeron a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos.

En el estudio clínico subcutáneo, que excluyó a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 0.2% (1/556) de los pacientes que recibieron Benlysta y en ningún paciente que recibió placebo. No hubo eventos serios relacionados con la depresión ni se informaron suicidios en ninguno de los grupos. En la C SSRS, el 1.3% (7/554) de los pacientes que recibieron Benlysta informaron de una ideación o comportamiento suicida y el 0.7% (2/277) de los pacientes que recibieron placebo.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con Benlysta.

En estudios clínicos realizados en pacientes con SLE, la administración concomitante de mofetil micofenolato, azatioprina, hidroxicloroquina, metotrexato, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, aspirina e inhibidores de la HMG CoA reductasa, no tuvo un efecto significativo en las exposiciones a belimumab.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Debe considerarse la discontinuación del tratamiento con Benlysta si no hay mejoría en el control de la enfermedad después de 6 meses de tratamiento.

Benlysta se administra por vía intravenosa mediante infusión, y debe reconstituirse y diluirse antes de la administración.

Benlysta debe ser administrado por un profesional entrenado en el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad incluyendo la anafilaxia.

Benlysta debe administrarse en infusión durante un periodo de 1 hora.

Benlysta no debe administrarse como push o bolo intravenoso.

La velocidad de infusión puede disminuirse o interrumpirse si el paciente desarrolla una reacción a la infusión. La infusión debe suspenderse inmediatamente si el paciente experimenta una reacción adversa potencialmente mortal.

Se debe monitorear a los pacientes durante y por un periodo apropiado después de la administración de Benlysta.

Premedicación en pacientes con alergias

Puede administrarse premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, antes de la infusión de Benlysta.

Adultos

El régimen de dosificación recomendado es de 10 mg/kg los días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas.

Niños

Benlysta no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años de edad. No existen datos acerca de la seguridad y eficacia de Benlysta en este grupo de edad.

Pacientes de edad avanzada

Aunque los datos son limitados, no se recomienda ajustar la dosis.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de Benlysta en pacientes con insuficiencia renal. Benlysta ha sido estudiado en un número limitado de pacientes con SLE con insuficiencia renal. No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de Benlysta en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, no es probable que los pacientes con insuficiencia hepática requieran modificaciones de la dosis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020002440 emitido mediante Acta No. 16 de 2019 numeral 3.6.6, para 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 GDS15-IP12 allegado mediante radicado No. 20201093665
- Información para prescribir versión GDS15-IP12 allegado mediante radicado No. 20201093665

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.6, 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 vial (1.5 mL) contiene 120mg de Belimumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Benlysta está indicado como terapia complementaria en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) con anticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (por ejemplo, anticuerpos antiDNA de doble cadena positivos y bajo complemento), a pesar del tratamiento estándar y que no presente nefritis activa severa o lupus activo severo del sistema nervioso central.

Contraindicaciones:

Benlysta está contraindicado en pacientes que han demostrado anafilaxia a Benlysta.

Precauciones y advertencias:

Uso concomitante con tratamientos dirigidos a las células B y ciclofosfamida

No se ha estudiado Benlysta en combinación con otros tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida intravenosa. Se debe tener precaución si se coadministra Benlysta con otros tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad y reacciones a la infusión:

La administración de Benlysta puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad y a la infusión que pueden ser graves y pueden ser fatales. En caso de que se presente una reacción grave, debe interrumpirse la administración de Benlysta y administrarse un tratamiento médico apropiado. Los pacientes con historia de múltiples alergias a medicamentos o hipersensibilidad significativa pueden estar en mayor riesgo.

Puede administrarse premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, antes de la infusión de Benlysta. Hay insuficiente evidencia para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o gravedad de las reacciones a la infusión. En estudios clínicos, las reacciones serias de hipersensibilidad y a la infusión afectaron a menos de 1% de los pacientes, e incluyeron reacción anafiláctica, bradicardia, hipotensión, angioedema y disnea. Las reacciones a la infusión ocurrieron con mayor frecuencia en los dos primeros días de infusión y tendieron a disminuir con las infusiones subsiguientes. Por lo tanto, se debe monitorear a los pacientes durante y por un periodo apropiado después de la administración de Benlysta. Los pacientes tratados con Benlysta deben ser prevenidos de los riesgos potenciales, los signos y síntomas de tales reacciones, y de la importancia de buscar inmediatamente atención médica. Se han observado e incluido reacciones y síntomas no agudos de hipersensibilidad retardada tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Riesgo de infecciones:

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de Benlysta puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones. Se han reportado infecciones graves, incluyendo casos fatales, en pacientes con SLE recibiendo terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta. Los pacientes que desarrollen una infección al estar bajo tratamiento con Benlysta, deben ser monitoreados estrechamente, y debe considerarse la suspensión del inmunosupresor. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Benlysta en pacientes con infecciones crónicas.

Depresión y suicidio:

En estudios clínicos controlados intravenosos y subcutáneos, los trastornos psiquiátricos (depresión, ideación y comportamiento suicida) se informaron con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Benlysta, incluido un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg y un suicidio en un paciente que recibió 1 mg/kg. Los médicos deben evaluar cuidadosamente el riesgo de depresión y suicidio considerando el historial médico del paciente y el estado psiquiátrico actual antes del tratamiento con Benlysta, y continuar monitoreando a los pacientes durante el tratamiento. Los médicos deben aconsejar a los pacientes (y cuidadores cuando corresponda) que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica acerca de síntomas psiquiátricos nuevos o que empeoren. El riesgo y el beneficio de continuar el tratamiento con Benlysta deben evaluarse cuidadosamente en los pacientes que desarrollan tales síntomas.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML por sus siglas en inglés):

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) resultante en deficiencias neurológicas, incluyendo casos fatales, ha sido reportada en pacientes con SLE que han recibido terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta. El diagnóstico de PML debe ser considerado en cualquier paciente con aparición nueva de signos o síntomas de deterioro neurológico. El paciente debe remitirse a un neurólogo o al

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



especialista apropiado para su evaluación y si se confirma el diagnóstico de leucoencefalopatía multifocal progresiva, debe considerarse el suspender la terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta.

Por esta razón, el médico debe informar al paciente que la PML es una condición cerebral seria que amenaza la vida y que la posibilidad de adquirir PML puede ser mayor si el paciente es tratado con medicamentos que debiliten su sistema inmune incluyendo Belimumab. El médico debe recomendar al paciente que le informe inmediatamente si tiene pérdida de memoria, dificultad para pensar, hablar y/o caminar, pérdida de visión o problemas similares.

Riesgo de malignidades:

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de Benlysta puede aumentar el riesgo potencial de desarrollar malignidades. En estudios clínicos, no se observó diferencia alguna en la tasa de malignidades entre los grupos tratados con Benlysta y los grupos tratados con placebo.

Inmunización:

No se deben administrar vacunas con microorganismos vivos 30 días antes, o de manera concurrente con Benlysta, ya que no se ha establecido su seguridad clínica. No hay datos disponibles acerca de la transmisión secundaria de infección de personas que reciben vacunas con microorganismos vivos a pacientes que están recibiendo Benlysta.

Debido a su mecanismo de acción, Benlysta puede interferir con la respuesta a las inmunizaciones.

Sin embargo, en un estudio para evaluar la respuesta a una vacuna 23 valente neumocócica, las respuestas globales inmunológicas a los diferentes serotipos fueron similares en pacientes con SLE recibiendo belimumab comparado con aquellos no recibiendo tratamiento en el momento de la vacunación.

Existen datos limitados que sugieren que Benlysta no afecta significativamente la capacidad de mantener una respuesta inmune protectora a las inmunizaciones recibidas antes de la administración de Benlysta.

BENLYSTA no se ha estudiado en los siguientes grupos de pacientes, y no se recomienda su uso en:

- Lupus del sistema nervioso central activo grave.
- Nefritis lúpica activa grave.
- VIH.
- Pacientes con antecedentes o infección activa por virus de hepatitis B o C.
- Hipogammaglobulinemia (IgG <400 mg/dl) o deficiencia de IgA (IgA <10 mg/dl).
- Antecedentes de trasplante de órgano mayor o trasplante de células madre hematopoyéticas/médula ósea o trasplante renal.

Reacciones adversas:

Se ha evaluado la seguridad de Benlysta en pacientes con SLE en tres estudios controlados con placebo y administración intravenosa pre-registro, un estudio controlado con placebo y administración subcutánea, y un estudio intravenoso post-comercialización controlado con placebo.

Acta No. 15 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Benlysta (10 mg/kg por vía intravenosa durante un periodo de 1 hora los días 0, 14, 28, y luego cada 28 días durante 52 semanas) en 674 pacientes con SLE, incluyendo 472 expuestos hasta por 52 semanas y 556 pacientes expuestos a 200 mg de belimumab subcutáneo una vez a la semana durante 52 semanas. La información de seguridad presentada incluye datos posteriores a la semana 52 de algunos pacientes. También se incluye información de los reportes postmercado.

La mayoría de los pacientes también recibieron uno o más de los siguientes tratamientos concomitantes para el SLE: corticoesteroides, agentes inmunomoduladores, anti-maláricos, antiinflamatorios no esteroidales. Las reacciones adversas están listadas abajo por clase de sistema orgánico corporal MedDRA y por frecuencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

Muy común	≥ 1 en 10
Común	≥ 1 en 100 y < 1 en 10
No común	≥ 1 en 1,000 y < 1 en 100

SOC según el MedDRA	Muy común:	Común:	No común:
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Infecciones		
<i>Trastornos del sistema inmune</i>		Reacción de hipersensibilidad *	Reacción anafiláctica Angioedema
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Depresión	Ideación suicida Comportamiento suicida
<i>Trastornos de piel y el tejido subcutáneo</i>			Exantema Urticaria
<i>Trastornos generales y en el sitio de administración</i>		Pirexia Reacciones sistémicas relacionadas con la Infusión *	

* "Reacción de hipersensibilidad" considera un grupo de términos, incluyendo anafilaxia, que se puede manifestar como diferentes síntomas incluyendo hipotensión, angioedema, urticaria o exantema, prurito, y disnea. "Reacción relacionada con la Infusión" considera un grupo de términos y puede manifestarse con diferentes síntomas incluyendo bradicardia, mialgia, cefalea, exantema, urticaria, fiebre, hipotensión, hipertensión, mareo, y artralgia. Debido a la similitud de signos y síntomas, no es posible distinguir entre reacciones de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la infusión en todos los casos.

Reacciones de hipersensibilidad:

En 0.4% de los pacientes se reportaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas con Benlysta, las cuales requirieron la suspensión permanente del tratamiento. Estas reacciones generalmente se observaron el día de la infusión, y pacientes con una historia de múltiples alergias a medicamentos o reacciones de hipersensibilidad significativas pueden estar en un mayor riesgo. Después de la infusión de tratamiento apropiado, se han observado retrasos de varias horas en la presentación de reacciones de hipersensibilidad agudas, e incluso recurrencia de reacciones clínicamente significativas después de una resolución inicial de

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



síntomas. Se han observado e incluido reacciones y síntomas no agudos de hipersensibilidad retardada tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Infecciones:

En estudios clínicos, la incidencia global de infecciones fue de 70% en el grupo recibiendo belimumab y 67% en el grupo recibiendo placebo. Infecciones que ocurrieron en al menos 3% de los pacientes recibiendo belimumab y al menos 1% más frecuentemente que los pacientes recibiendo placebo, fueron nasofaringitis, bronquitis, faringitis, cistitis, y gastroenteritis viral. Infecciones serias ocurrieron en 5% de los pacientes recibiendo tanto belimumab o placebo; infecciones oportunistas graves significaron <1% y 0% de ellas, respectivamente. Algunas infecciones fueron graves o fatales.

Trastornos psiquiátricos: en los estudios clínicos intravenosos pre-registro, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.2% (8/674) de pacientes que recibieron Benlysta 10 mg/kg y el 0.4% (3/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.6% (4/674) de los pacientes que recibieron 10 mg/kg de Benlysta y en el 0.3% (2/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se informó un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg de Benlysta (y uno se informó en un paciente que recibió 1 mg/kg de Benlysta); No hubo informes en pacientes que recibieron placebo.

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, posterior a la comercialización con Benlysta 10 mg/kg administrado por vía intravenosa, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.0% (20/2002) de los pacientes que recibieron Benlysta y el 0.3% (6/2001) de pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.3% (7/2002) de los pacientes que recibieron Benlysta y en <0.1% (1/2001) que recibieron placebo. La incidencia global de ideación o conducta suicida grave o autolesión sin intención suicida fue del 0.7% (15/2002) en el grupo Benlysta y del 0.2% (5/2001) en el grupo placebo. En la Escala de Clasificación de Severidad de Suicidio de Columbia (SSRS-C), el 2.4% (48/1974) de los pacientes que recibieron Benlysta informaron de una ideación o comportamiento suicida en comparación con el 2.0% (39/1988) de los pacientes que recibieron placebo. No se reportó suicidio en ninguno de los grupos.

Los estudios intravenosos no excluyeron a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos.

En el estudio clínico subcutáneo, que excluyó a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 0.2% (1/556) de los pacientes que recibieron Benlysta y en ningún paciente que recibió placebo. No hubo eventos serios relacionados con la depresión ni se informaron suicidios en ninguno de los grupos. En la C SSRS, el 1.3% (7/554) de los pacientes que recibieron Benlysta informaron de una ideación o comportamiento suicida y el 0.7% (2/277) de los pacientes que recibieron placebo.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con Benlysta.

En estudios clínicos realizados en pacientes con SLE, la administración concomitante de mofetil micofenolato, azatioprina, hidroxiclороquina, metotrexato, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, aspirina e inhibidores de la HMG CoA reductasa, no tuvo un efecto significativo en las exposiciones a belimumab.



Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Debe considerarse la discontinuación del tratamiento con Benlysta si no hay mejoría en el control de la enfermedad después de 6 meses de tratamiento.

Benlysta se administra por vía intravenosa mediante infusión, y debe reconstituirse y diluirse antes de la administración.

Benlysta debe ser administrado por un profesional entrenado en el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad incluyendo la anafilaxia.

Benlysta debe administrarse en infusión durante un periodo de 1 hora.

Benlysta no debe administrarse como push o bolo intravenoso.

La velocidad de infusión puede disminuirse o interrumpirse si el paciente desarrolla una reacción a la infusión. La infusión debe suspenderse inmediatamente si el paciente experimenta una reacción adversa potencialmente mortal.

Se debe monitorear a los pacientes durante y por un periodo apropiado después de la administración de Benlysta.

Premedicación en pacientes con alergias:

Puede administrarse premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, antes de la infusión de Benlysta.

Adultos:

El régimen de dosificación recomendado es de 10 mg/kg los días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas.

Niños:

Benlysta no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años de edad. No existen datos acerca de la seguridad y eficacia de Benlysta en este grupo de edad.

Pacientes de edad avanzada:

Aunque los datos son limitados, no se recomienda ajustar la dosis.

Insuficiencia renal:

No se han realizado estudios formales de Benlysta en pacientes con insuficiencia renal.

Benlysta ha sido estudiado en un número limitado de pacientes con SLE con insuficiencia renal. No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:

No se han realizado estudios formales de Benlysta en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, no es probable que los pacientes con insuficiencia hepática requieran modificaciones de la dosis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 18.4.0.0.N10

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el inserto versión GDS15-IP112 e información para prescribir versión GDS15-IP112 allegado mediante radicado No. 20201093665.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Por último, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 5 del PGR se considera que los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por la Sala. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.7. PROQUAD®

Expediente : 20068498
Radicado : 20201066588 / 20201093921
Fecha : 28/05/2020
Interesado : Merck Sharp & Dohme Corp.

Composición:

Cada Dosis 0,5mL contiene Virus vivo atenuado de sarampión derivado de la cepa Edmonston B 3,00 log TCID₅₀, Virus vivo atenuado de paperas de la cepa Jeryl Lynn® 4,30 log TCID₅₀, Virus vivos atenuados de rubeola de la cepa Wistar RA 27/3 3,00 log TCID₅₀, Virus vivo atenuado de varicela de la cepa OKA/ MERCK 3,99 log PFU.

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a suspensión inyectable

Indicaciones:

ProQuad está indicado para la vacunación contra sarampión, parotiditis, rubéola y varicela en individuos de 12 meses a 12 años de edad.

Contraindicaciones:

Historia de hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo gelatina.

Historia de reacción anafilactoide a la neomicina.

Discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de cualquier tipo u otras neoplasias malignas que afecten la médula ósea o sistema linfático.

Terapia inmunosupresora (incluyendo corticosteroides en altas dosis); sin embargo, ProQuad no está contraindicado para uso en individuos que están recibiendo corticosteroides tópicos o dosis bajas de corticoesteroides, como se usan comúnmente para la profilaxis del asma o en pacientes que están recibiendo corticosteroides como terapia de reemplazo, por ejemplo, para la enfermedad de Addison. La vacunación con una vacuna viva atenuada, tal como varicela, puede resultar en una erupción más extensa asociada con la vacuna o en enfermedad diseminada en individuos que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides. Individuos que reciben medicamentos inmunosupresores son más susceptibles a las infecciones que los individuos sanos.

Estados de inmunodeficiencia primaria y adquirida, incluyendo la inmunosupresión en asociación con el SIDA u otras manifestaciones clínicas de infección con virus de inmunodeficiencia humana, deficiencias inmunocelulares; y estados hipogamaglobulinémicos y disgamaglobulinémicos. Encefalitis por cuerpos de inclusión del sarampión, neumonitis y muerte como consecuencia directa de la infección diseminada del virus de la vacuna del sarampión se han reportado en individuos severamente inmunocomprometidos vacunados de forma inadvertida con una vacuna que contiene sarampión.

Historia familiar de inmunodeficiencia congénita o hereditaria, a menos que se demuestre la inmunocompetencia del receptor potencial de la vacuna.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tuberculosis activa no tratada.

Cualquier enfermedad febril con fiebre $>38,5^{\circ}\text{C}$ ($>101,3^{\circ}\text{F}$); sin embargo, la fiebre de bajo grado en sí no es una contraindicación a la vacunación.

Embarazo; los posibles efectos de la vacuna en el desarrollo fetal se desconocen en este momento. Si se lleva a cabo la vacunación de mujeres pospúberes, se debe evitar el embarazo durante los 3 meses siguientes a la vacunación.

Precauciones y advertencias:

Generales

Deben estar disponibles provisiones adecuadas de tratamiento, incluyendo adrenalina inyectable (1:1000), para uso inmediato en caso de que se produzca una reacción anafilactoide.

Se deben adoptar las debidas precauciones en la administración de ProQuad a personas con historia personal o familiar de convulsiones, historia de lesión cerebral o cualquier otra condición en la cual se debe evitar el estrés debido a la fiebre. El médico debe estar alerta a la elevación de la temperatura que pueda ocurrir después de la vacunación.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ProQuad en individuos que se conoce están infectados con virus de inmunodeficiencia humana con o sin evidencia de inmunosupresión.

La duración de la protección frente a la infección de sarampión, parotiditis, rubéola, y varicela después de la vacunación con ProQuad se desconoce.

Al igual que para cualquier vacuna, la vacunación con ProQuad puede no resultar en protección en todos los receptores de la vacuna.

Transmisión

La excreción de pequeñas cantidades de virus vivo atenuado de rubéola de la nariz o garganta ha ocurrido en la mayoría de los individuos susceptibles 7 a 28 días después de la vacunación. No existe evidencia confirmada para indicar que dicho virus se transmita a personas susceptibles que están en contacto con individuos vacunados. En consecuencia, la transmisión a través de un contacto personal cercano, mientras que es aceptado como una posibilidad teórica, no se considera como un riesgo significativo. Sin embargo, se ha documentado la transmisión del virus de la vacuna de rubéola a infantes a través de la leche materna.

No hay reportes de transmisión de la cepa del virus del sarampión Enders' Edmonston más atenuada o de la cepa del virus de la parotiditis Jeryl Lynn™ de los receptores de vacuna a los contactos susceptibles.

La experiencia postmercado sugiere que la transmisión del virus de la vacuna de varicela (Oka/Merck) resultante en infecciones por varicela, incluida la enfermedad diseminada puede ocurrir rara vez entre los receptores de vacuna (que desarrollan o no desarrollan un sarpullido tipo varicela) y los contactos susceptibles a la varicela incluidos individuos sanos y de alto riesgo.

Los individuos de alto riesgo susceptibles a la varicela incluyen:

- Individuos inmunocomprometidos;
- Mujeres embarazadas sin historia positiva documentada de varicela o evidencia de laboratorio de infección previa;

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Infantes recién nacidos de madres sin historia positiva documentada de varicela o evidencia de laboratorio de infección previa;

Los receptores de vacuna deben tratar de evitar, siempre que sea posible, el contacto cercano con individuos de alto riesgo susceptibles a la varicela hasta por 6 semanas después de la vacunación. En circunstancias donde el contacto con individuos de alto riesgo susceptibles a la varicela es inevitable, el riesgo potencial de transmisión del virus de la vacuna de varicela se debe sopesar frente al riesgo de adquirir y transmitir el virus de varicela tipo salvaje.

Hipersensibilidad al Huevo

La vacuna viva de sarampión y la vacuna viva de parotiditis se producen en cultivo celular de embrión de pollo. Las personas con historia de reacciones anafilácticas, anafilactoides u otras reacciones inmediatas (por ejemplo, urticaria, inflamación de la boca y garganta, dificultad para respirar, hipotensión o shock) posterior al consumo de huevo pueden estar en riesgo aumentado de reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato después de recibir vacunas que contengan trazas del antígeno de embrión de pollo. La relación potencial de riesgo beneficio se debe evaluar cuidadosamente antes de considerar la vacunación en dichos casos. Dichos individuos se pueden vacunar con extrema precaución, teniendo el tratamiento adecuado a la mano en caso que ocurra una reacción.

Trombocitopenia

No hay datos clínicos disponibles con respecto al desarrollo o empeoramiento de la trombocitopenia en individuos vacunados con ProQuad. Casos de trombocitopenia se han reportado en la experiencia de pos comercialización después de la vacunación primaria con ProQuad. Además, se han reportado casos de trombocitopenia después de la vacunación primaria o revacunación con la vacuna de sarampión; con la vacuna de sarampión, parotiditis, y rubéola; y con la vacuna de varicela. La experiencia post comercialización con la vacuna viva de sarampión, parotiditis y rubéola indica que los individuos con trombocitopenia actual pueden desarrollar una trombocitopenia más severa después de la vacunación. Además, los individuos que experimentan trombocitopenia después de la primera dosis de una vacuna viva de sarampión, parotiditis, y rubéola pueden desarrollar trombocitopenia con dosis repetidas. El estado serológico se puede evaluar para determinar si las dosis adicionales de la vacuna son necesarias o no. La relación potencial de riesgo beneficio se debe evaluar cuidadosamente antes de considerar la vacunación con ProQuad en dichos casos.

Profilaxis Post-Exposición

Datos clínicos para ProQuad administrado después de la exposición al sarampión, parotiditis, rubéola, o varicela no se encuentran disponibles. Sin embargo, la profilaxis post exposición se ha demostrado para sarampión y varicela con una vacuna que contiene sarampión y vacuna que contiene varicela, respectivamente, cuando es administrada a individuos susceptibles dentro de los 3 días de exposición.

Mujeres en Edad Fértil

En mujeres en edad fértil, se debe evitar el embarazo durante 3 meses después de la vacunación.

Adolescentes y Adultos

Datos clínicos sobre la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de ProQuad no se encuentran disponibles en adolescentes y adultos.

Prueba de Tuberculina

Se ha reportado que las vacunas de virus vivos atenuados de sarampión, parotiditis, y rubéola administradas individualmente pueden resultar en una depresión temporal de la

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sensibilidad de la piel a la tuberculina. Por lo tanto, si se va a realizar una prueba de tuberculina, se debe hacer en cualquier momento antes, simultáneamente con, o al menos 4 a 6 semanas después de la vacunación con ProQuad.

Tuberculosis

Los niños en tratamiento para tuberculosis no han experimentado una exacerbación de la enfermedad cuando son vacunados con la vacuna de virus vivos de sarampión; ningún estudio ha reportado hasta la fecha el efecto de las vacunas de virus de sarampión en niños con tuberculosis no tratada.

Reacciones adversas:

Niños de 12 a 23 meses de edad

En estudios clínicos, ProQuad se administró sola a 6038 niños de 12 a 23 meses de edad. ProQuad fue generalmente bien tolerado.

Los niños recibieron la formulación estable en refrigeración o la formulación congelada de ProQuad y fueron monitoreados durante 6 semanas después de la vacunación. Los perfiles de seguridad fueron similares para las dos formulaciones. La seguridad de la formulación congelada de ProQuad se comparó con la seguridad de M-M-R II y VARIVAX administrados concomitantemente en dos sitios de inyección diferentes. El perfil de seguridad de ProQuad fue similar al de las vacunas de los componentes mencionados anteriormente.

Las únicas experiencias adversas sistémicas relacionadas con la vacuna que se reportaron en una tasa significativamente superior en los individuos que recibieron ProQuad que en individuos que recibieron M-M-R II y VARIVAX de forma concomitante en sitios de inyección separados fueron fiebre ($\geq 38,9^{\circ}\text{C}$ [$\geq 102^{\circ}\text{F}$] equivalente a la oral o anormal) (21,5% versus 14,9%, respectivamente), y sarpullido tipo sarampión (3,0% versus 2,1%, respectivamente). Tanto la fiebre como el sarpullido tipo sarampión ocurrió usualmente dentro de los 5 a 12 días siguientes a la vacunación, fueron de corta duración, y se resolvieron sin secuelas a largo plazo. Dolor/sensibilidad/molestia en el sitio de inyección se reportaron en una tasa estadísticamente menor en individuos que recibieron ProQuad que en individuos que recibieron M-M-R II y VARIVAX de forma concomitante en sitios de inyección diferentes (22,0% versus 26,7%, respectivamente). La única experiencia adversa del sitio de inyección relacionada con la vacuna que fue más frecuente entre los receptores de ProQuad que en los receptores de M-M-R II y VARIVAX fue el sarpullido en el sitio de inyección (2,3% versus 1,5%, respectivamente).

A través de los estudios clínicos, se reportaron las siguientes experiencias adversas como relacionadas con la vacuna por el investigador en individuos después de una dosis única de ProQuad (excluyendo eventos únicos con una frecuencia de $\leq 0,02\%$). Varias experiencias adversas se solicitaron en los estudios clínicos y se designaron con el símbolo (†).

[Muy común ($\geq 1/10$); Común ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Poco común ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)]

Infecciones e Infestaciones

Común: Infección respiratoria superior

Poco común: gastroenteritis, infección de oído, otitis, nasofaringitis, otitis media, faringitis, roséola, infección viral, brote viral

Raro: bronquiolitis, candidiasis, laringotraqueobronquitis infecciosa, amigdalitis, varicela†, gastroenteritis viral

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Raro: linfadenopatía

Trastornos del sistema inmune

Raro: alergia/hipersensibilidad

Trastornos del metabolismo y nutrición

Poco común: anorexia, disminución del apetito

Trastornos psiquiátricos

Común: irritabilidad

Poco común: llanto, insomnio, trastorno del sueño

Raro: agitación, -apego, cambios emocionales

Trastornos del sistema nervioso

Poco común: convulsión febril, somnolencia

Raro: ataxia, dolor de cabeza, letargo

Trastornos oculares

Raro: conjuntivitis, lagrimeo, molestia visual

Trastorno del oído y laberinto

Raro: dolor de oído

Trastornos vasculares

Raro: enrojecimiento

Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastinales

Poco común: tos, congestión nasal, congestión respiratoria, rinorrea

Raro: sibilancia

Trastornos gastrointestinales

Común: diarrea, vómito

Raro: flatulencia, náuseas, erupción dental

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Común: sarpullido tipo sarampión[†], sarpullido, sarpullido tipo varicela[†]

Poco Común: dermatitis (incluyendo por contacto, atópica, y pañalitis), eczema, eritema, miliaria rubra/sarpullido por calor, sarpullido -tipo rubéola[†], urticaria, exantema viral

Raro: acné, erupción por medicamento, exantema

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Muy común: fiebre $\geq 38,9^{\circ}\text{C}$ ($[\geq 102^{\circ}\text{F}]$ equivalente a oral o anormal)[†], eritema[†] o dolor/sensibilidad/molestia[†] en el sitio de inyección

Común: equimosis o inflamación[†] en el sitio de inyección, sarpullido en el sitio de inyección[†]

Poco Común: astenia/fatiga, induración o calor en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, masa/hinchazón en el sitio de inyección, malestar

Raro: enfermedad tipo gripe/influenza, decoloración en el sitio de inyección, reacción en el sitio de inyección, dolor, dolor/sensibilidad/molestia

Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento

Raro: contusión, picadura/ardor no venenos

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otras Experiencias Adversas

Adicionalmente, las experiencias adversas con el uso pos-comercialización de ProQuad y/o en estudios clínicos y/o uso pos-comercialización de M-M-R II, las vacunas de los componentes, y VARIVAX sin tener en cuenta la causalidad o frecuencia se resumen a continuación.

Infecciones e Infestaciones

sarampión atípico, celulitis, epididimitis, herpes zoster[†], infección, influenza, sarampión, orquitis, parotiditis, infección respiratoria, infección de piel, varicela (cepa de la vacuna)

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

anemia aplásica, linfadenitis, linfadenopatía regional, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmune

reacción anafilactoide, anafilaxia y fenómenos relacionados tal como edema angioneurótico, edema facial, y edema periférico, anafilaxia en individuos con o sin historia de alergia

Trastornos psiquiátricos

apatía, nerviosismo

Trastornos del sistema nervioso

Encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM por sus siglas en inglés), convulsiones afebriles, meningitis aséptica (ver a continuación), parálisis de Bell, accidente cerebrovascular, mareo, anomalía del sueño, encefalitis[†] (ver a continuación), encefalopatía (ver a continuación), síndrome de Guillain-Barré, hipersomnia, encefalitis por cuerpos de inclusión del sarampión, meningitis[‡], parálisis ocular, parestesia, polineuritis, polineuropatía, panencefalitis esclerosante subaguda (ver a continuación), síncope, mielitis transversa, temblores

[‡] Se han notificado casos causados por varicela de tipo salvaje o varicela de cepa vacunal en individuos inmunocomprometidos o inmunocompetentes a los que se administró VARIVAX (la misma cepa de vacuna contra la varicela que en ProQuad).

Trastornos oculares

Edema del párpado, irritación, retinitis necrotizante (reportada solo en individuos inmunocomprometidos), neuritis óptica, retinitis, neuritis retrobulbar

Trastorno del oído y laberinto

sordera nerviosa

Trastornos vasculares

extravasación

Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastinales

espasmo bronquial, bronquitis, epistaxis, neumonitis, neumonía, congestión pulmonar, rinitis, sinusitis, estornudos, dolor de garganta

Trastornos gastrointestinales

dolor abdominal, hematoquezia, úlceras de la boca

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



eritema multiforme, púrpura Henoch-Schönlein, herpes simple, impétigo, paniculitis, prurito, púrpura, induración de la piel, síndrome de Stevens-Johnson, quemadura de sol, edema hemorrágico agudo de la infancia.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos
artritis y/o artralgia (usualmente transitorio y rara vez crónico [ver a continuación]), dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cadera, piernas, o cuello, inflamación

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración
molestias del sitio de inyección (ardor y/o escozor de corta duración, eczema, edema/hinchazón, sarpullido tipo urticaria, hematoma, induración, hinchazón, vesículas, reacción maculo-papulosa), inflamación, anomalía de labio, papilitis, rugosidad/sequedad, rigidez, trauma, sarpullido tipo varicela, hemorragia en el sitio de inyección, sensación de calor y calor al tacto

Muerte por varias causas, y en algunos casos desconocidas, rara vez se han reportado después de la vacunación con las vacunas contra sarampión, parotiditis, y rubéola; sin embargo, no se ha establecido una relación causal en individuos sanos. No se reportaron muertes o secuelas permanentes en un estudio de vigilancia pos-comercialización publicado en Finlandia que involucró a 1,5 millones de niños y adultos que fueron vacunados con M-M-R II de 1982 a 1993.

Encefalitis y encefalopatía se han reportado en una frecuencia aproximada de una por cada 3 millones de dosis de la combinación de la vacuna de sarampión, parotiditis, y rubéola contenida en M-M-R II. Desde 1978, la vigilancia pos-comercialización de MMR II indica que los eventos adversos serios tales como encefalitis y encefalopatía continúan siendo reportados rara vez. El riesgo de esos trastornos neurológicos serios después de la administración de la vacuna viva de sarampión continúa siendo mucho menos que para la encefalitis y encefalopatía con sarampión de tipo salvaje (1 por 1000 casos reportados).

En individuos severamente inmunocomprometidos inadvertidamente vacunados con vacuna que contiene sarampión, encefalitis por cuerpos de inclusión por sarampión, neumonitis y desenlace fatal como consecuencia directa de la diseminación de la infección del virus sarampión de la vacuna se han reportado; También se han reportado las paperas diseminadas y la infección por virus de la vacuna contra la rubéola.

Artralgia y/o artritis (usualmente transitorios y rara vez crónicos), y polineuritis son características de infección con la rubéola tipo salvaje y varían en frecuencia y severidad con la edad y el género, siendo mayor en mujeres adultas y menos en niños prepúberes. Después de la vacunación en niños, las reacciones en articulaciones son generalmente menos comunes (0 a 3%) y de duración breve. En mujeres, las tasas de incidencia de artritis y artralgia son generalmente más altas que las observadas en niños (12 a 20%), y las reacciones tienden a ser más marcadas y de duración más larga. Los síntomas pueden persistir durante unos meses o en raras ocasiones durante años. En niñas adolescentes, las reacciones parecen ser intermedias entre las observadas en niños y mujeres adultas. Incluso en mujeres mayores (35 a 45 años), estas reacciones son generalmente bien toleradas y rara vez interfieren con las actividades normales.

La artritis crónica se ha asociado con la infección de rubéola de tipo salvaje y se ha relacionado con virus persistente y/o antígeno viral aislado de tejidos corporales. Los receptores de la vacuna muy rara vez han desarrollado síntomas articulares crónicos.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han presentado reportes de panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE por sus siglas en inglés) en niños que no tenían historia de infección con sarampión de tipo salvaje, pero recibieron la vacuna de sarampión. Algunos de estos casos pueden haber resultado de un sarampión no reconocido en el primer año de vida o posiblemente de la vacunación contra el sarampión. Basado en la distribución estimada de la vacuna de sarampión (EE.UU.), la asociación de casos de SSPE a la vacunación contra el sarampión es aproximadamente un caso por millón de vacunas distribuidas. Esto es mucho menos que la asociación con la infección con sarampión de tipo salvaje, 6 a 22 casos de SSPE por millón de casos de sarampión. Los resultados de un estudio de caso-control retrospectivo realizado por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de los EE.UU. sugieren que el efecto general de la vacuna contra el sarampión ha sido proteger contra SSPE al prevenir el sarampión con su riesgo inherente más alto de SSPE.

Casos de meningitis aséptica se han reportado después de la vacunación contra el sarampión, parotiditis, y rubéola. Aunque se ha demostrado una relación causal entre las otras cepas de la vacuna de parotiditis y meningitis aséptica, no existe evidencia que vincule la vacuna de parotiditis Jeryl Lynn™ a la meningitis aséptica.

Estudio de Vigilancia de Seguridad Observacional Post-Comercialización

Se evaluó la seguridad en un estudio observacional que incluyó a 69.237 niños vacunados con ProQuad de 12 meses a 12 años de edad. Un grupo de comparación histórica incluyó a 69.237 sujetos similares en edad, género, y fecha de vacunación (día y mes) a quienes se les administró M-M-R II y VARIVAX de forma concomitante. El objetivo primario fue evaluar la incidencia de las convulsiones febriles que ocurrieron con diversos intervalos de tiempo después de la vacunación en niños de 12 a 60 meses de edad que nunca habían sido vacunados contra sarampión, parotiditis, rubéola, o varicela, ni tenían historia de infecciones de tipo salvaje (N=31.298 vacunados con ProQuad, incluyendo 31.043 que tenían 12 a 23 meses de edad). La incidencia de convulsiones febriles también se evaluó en un grupo control histórico de niños que habían recibido su primera vacunación con M-M-R II y VARIVAX de forma concomitante (N=31.298, incluyendo 31.019 que tenían de 12 a 23 meses de edad). El objetivo secundario fue evaluar la seguridad general de ProQuad en el período de 30 días después de la vacunación en niños de 12 meses a 12 años de edad.

En estudios clínicos previos al Registro Sanitario, se observó un aumento en la fiebre 5 a 12 días después de la vacunación con ProQuad (dosis 1) comparado con M-M-R II y VARIVAX (dosis 1) administrados concomitantemente. En el estudio de vigilancia observacional pos-comercialización, los resultados del análisis de seguridad primario revelaron un aumento aproximado del doble en el riesgo de convulsiones febriles en el mismo período de tiempo de 5 a 12 días después de la vacunación con ProQuad (dosis 1). La incidencia de las convulsiones febriles 5 a 12 días después de ProQuad (dosis 1) (0,70 por 1000 niños) fue más alta que en niños que recibieron M-M-R II y VARIVAX concomitantemente (0,32 por 1000 niños) [riesgo relativo (RR) 2,20, intervalo de confianza (CI) 95%: 1,04, 4,65]. La incidencia de las convulsiones febriles 0 a 30 días después de ProQuad (dosis 1) (1,41 por 1000 niños) fue similar a la observada en niños que recibieron M-M-R II y VARIVAX concomitantemente [RR 1,10, CI 95%: 0,72, 1,69]. Ver Tabla 1. Los análisis de seguridad generales revelaron que los riesgos de fiebre (RR=1,89; 95% CI: 1,67, 2,15) y sarpullido (RR=1,68; 95% CI: 1,07, 2,64) fueron significativamente más altos después de ProQuad (dosis 1) comparado con aquellos que recibieron las primeras dosis concomitantes de M-M-R II y VARIVAX, respectivamente. Todos los eventos médicos que resultaron en hospitalización o visitas al servicio de urgencias se compararon entre el grupo

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



al cual se le administró ProQuad y el grupo de comparación histórico, y no se identificaron otras preocupaciones de seguridad en este estudio.

Tabla 1

Convulsiones Febriles Confirmadas Días 5 a 12 y 0 a 30 Después de la Vacunación con ProQuad (dosis 1) Comparado con la Vacunación Concomitante con M-M-R II y VARIVAX (dosis 1) en Niños de 12 a 60 Meses de Edad

Período de tiempo	Cohorte ProQuad (N=31.298)		Cohorte MMR+V (N=31.298)		Riesgo relativo (95% CI)
	n	Incidencia por 1.000	n	Incidencia por 1.000	
5 a 12 días	22	0,70	10	0,32	2,20, (1,04, 4,65).
0 a 30 días	44	1,41	40	1,28	1,10, (0,72, 1,69).

En este estudio observacional pos-comercialización, no se observó ningún caso de convulsión febril durante el período de 5 a 12 días pos-vacunación entre los 26.455 niños que recibieron ProQuad como una segunda dosis de M-M-R II y/o VARIVAX (25.212 como segunda dosis de M-M-R II y VARIVAX, 1.056 como una segunda dosis de M-M-R II, y 187 como una segunda dosis de VARIVAX). Además, los datos de seguridad generales detallados de 25.212 niños que recibieron ProQuad como una segunda dosis de M-M-R II y VARIVAX, la mayoría de ellos (95%) entre los 4 y 6 años de edad, y un análisis de estos datos por un comité de monitoreo de datos externo e independiente no identificaron ninguna preocupación de seguridad específica.

Interacciones:

Al menos debe transcurrir 1 mes entre una dosis de M M R II y una dosis de ProQuad. Si por alguna razón se requiere una segunda dosis de una vacuna que contiene varicela, debe transcurrir al menos 1 mes entre la administración de las 2 dosis.

La administración de inmunoglobulinas (IG) de forma concomitante con ProQuad puede interferir con la respuesta inmune esperada. La vacunación se debe aplazar durante al menos 3 meses después de transfusiones de sangre o plasma, o administración de IG. Sin embargo, el intervalo apropiado sugerido entre la transfusión o administración de IG y la vacunación variará con el tipo de transfusión o indicación para, y dosis de, IG (por ejemplo, 5 meses para VZIG).

Después de la administración de ProQuad, cualquier IG incluyendo VZIG no se debe administrar durante 1 mes a partir de ahí a menos que el uso supere los beneficios de la vacunación.

Los receptores de la vacuna deben evitar el uso de salicilatos durante 6 semanas después de la vacunación con ProQuad debido a que el síndrome de Reye se ha reportado después del uso de salicilatos durante la infección de varicela tipo salvaje.

La cuarta dosis de DTaP (vacuna contra la difteria, tétanos, tosferina por sus siglas en inglés) está indicada para niños de 15 meses de edad y mayores. Datos limitados sugieren que ProQuad se puede administrar de forma concomitante (en sitios de inyección diferentes) con DTaP en niños de 15 meses de edad y mayores.

Los resultados de estudios clínicos indican que ProQuad se puede administrar de forma concomitante con la vacuna conjugada de Haemophilus b (conjugado proteínico

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



meningocócico), vacuna de hepatitis B (recombinante), vacuna conjugada neumocócica, y de hepatitis A (inactivada).

La administración concomitante de ProQuad con la vacuna inactivada de poliovirus, no se recomienda, puesto que no existen datos o estudios que lo soporten.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación

Los individuos de 12 meses a 12 años de edad deben recibir una sola dosis de ProQuad administrada por vía subcutánea.

Si una segunda dosis de vacuna que contiene sarampión debe ser administrada de acuerdo con las recomendaciones oficiales aplicables, Proquad® puede ser usado para éste fin.

Si la primera dosis de una vacuna que contiene sarampión se administra entre los 6 meses de edad y antes de los 12 meses de edad (en una situación de riesgo tal como un brote de sarampión, o debido a recomendaciones oficiales) la respuesta a la vacuna se puede influenciar de forma adversa por los anticuerpos maternos circulantes. Por lo tanto, otra dosis de una vacuna que contiene sarampión, como ProQuad se debe administrar a los 12 meses de edad o después. Una dosis posterior (tercera) se puede administrar si se justifica por las recomendaciones oficiales para una vacuna que contiene sarampión.

Si se requiere una segunda dosis de vacuna que contiene sarampión, paperas, rubeola y varicela, Proquad® puede ser administrada. Esta dosis suele administrarse a los 4 a 6 años de edad. Debe transcurrir al menos 1 mes entre una dosis - M-M-R® II (vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubéola en vivo) y ProQuad. Debe transcurrir al menos 3 meses entre una dosis de vacuna que contiene varicela y ProQuad.

No administrar inmunoglobulina (IG) o Inmunoglobulina contra la Varicela Zoster (VZIG por sus siglas en inglés) de forma concomitante con ProQuad.

Método de administración:

Para administración subcutánea. no inyectar intravascularmente.

La vacuna se debe inyectar en la cara externa de la región superior del brazo (región deltoidea) o el área anterolateral más alta del muslo.

PRECAUCIÓN: Se debe utilizar una jeringa estéril libre de preservantes, antisépticos, detergentes y otras sustancias antivirales para cada inyección y/o reconstitución de ProQuad porque estas sustancias pueden inactivar los virus de la vacuna.

Para reconstituir la vacuna, utilizar únicamente el diluyente suministrado debido a que no tiene preservantes u otras sustancias antivirales, que podrían inactivar los virus de la vacuna.

Es importante utilizar una jeringa y aguja estéril diferente para cada paciente para prevenir la transmisión de agentes infecciosos de un individuo a otro.

Extraer todo el volumen del solvente en una jeringa (si una jeringa prellenada se encuentra disponible, este paso no es necesario). Inyectar todo el contenido de la jeringa en el vial que contiene el polvo. Agitar suavemente hasta disolver completamente. Extraer todo el contenido de la vacuna reconstituida del vial en la misma jeringa e inyectar el volumen completo.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda que la vacuna sea administrada inmediatamente después de reconstituir, para minimizar pérdida de potencia. Si no se usa inmediatamente, la vacuna reconstituída puede ser almacenada a una temperatura entre 2-8°C, hasta por 30 minutos. Descartar si la vacuna reconstituída no es utilizada dentro de 30 minutos.

Los productos farmacéuticos parenterales se deben inspeccionar visualmente para material particulado y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Antes de la reconstitución, la vacuna liofilizada es una masa compacta cristalina de color blanco a amarillo pálido. ProQuad, cuando es reconstituido, es un líquido claro de color amarillo pálido a rosado claro.

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 122019 allegada mediante radicado No. 20201066588
- Información para prescribir versión 122019 allegada mediante radicado No. 20201066588

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar la ausencia de reportes de reacciones adversas en Colombia y proponer un programa de mejora al sistema de farmacovigilancia, toda vez que a nivel mundial y en los ensayos clínicos se encontraron reportes de seguridad.

La propuesta de mejora al sistema de farmacovigilancia se debe ver reflejada en la versión del anexo del PGR que someten.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de control de calidad por parte del Laboratorio Físicoquímico de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías y Laboratorio de Productos Biológicos los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.8 BENLYSTA 400 MG POLVO LIOFILIZADO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20066631
Radicado : 20191121755 / 20191134315 / 20201094837
Fecha : 29/05/2020
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:
Cada vial (5 mL) contiene 400mg de Belimumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Benlysta está indicado como terapia complementaria en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) con anticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



enfermedad (por ejemplo, anticuerpos antiDNA de doble cadena positivos y bajo complemento), a pesar del tratamiento estándar y que no presente nefritis activa severa o lupus activo severo del sistema nervioso central.

Contraindicaciones:

Benlysta está contraindicado en pacientes que han demostrado anafilaxia a Benlysta.

Precauciones y advertencias:

Uso concomitante con tratamientos dirigidos a las células B y ciclofosfamida

No se ha estudiado Benlysta en combinación con otros tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida intravenosa. Se debe tener precaución si se coadministra Benlysta con otros tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida.

Hipersensibilidad y reacciones a la infusión

La administración de Benlysta puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad y a la infusión que pueden ser graves y pueden ser fatales. En caso de que se presente una reacción grave, debe interrumpirse la administración de Benlysta y administrarse un tratamiento médico apropiado. Los pacientes con historia de múltiples alergias a medicamentos o hipersensibilidad significativa pueden estar en mayor riesgo.

Puede administrarse premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, antes de la infusión de Benlysta. Hay insuficiente evidencia para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o gravedad de las reacciones a la infusión. En estudios clínicos, las reacciones serias de hipersensibilidad y a la infusión afectaron a menos de 1% de los pacientes, e incluyeron reacción anafiláctica, bradicardia, hipotensión, angioedema y disnea. Las reacciones a la infusión ocurrieron con mayor frecuencia en los dos primeros días de infusión y tendieron a disminuir con las infusiones subsiguientes. Por lo tanto, se debe monitorear a los pacientes durante y por un periodo apropiado después de la administración de Benlysta. Los pacientes tratados con Benlysta deben ser prevenidos de los riesgos potenciales, los signos y síntomas de tales reacciones, y de la importancia de buscar inmediatamente atención médica. Se han observado e incluido reacciones y síntomas no agudos de hipersensibilidad retardada tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Riesgo de infecciones

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de Benlysta puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones. Se han reportado infecciones graves, incluyendo casos fatales, en pacientes con SLE recibiendo terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta. Los pacientes que desarrollen una infección al estar bajo tratamiento con Benlysta, deben ser monitoreados estrechamente, y debe considerarse la suspensión del inmunosupresor. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Benlysta en pacientes con infecciones crónicas.

Depresión y suicidio

En estudios clínicos controlados intravenosos y subcutáneos, los trastornos psiquiátricos (depresión, ideación y comportamiento suicida) se informaron con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Benlysta, incluido un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg y un suicidio en un paciente que recibió 1 mg/kg. Los médicos deben evaluar cuidadosamente el riesgo de depresión y suicidio considerando el historial médico del paciente y el estado psiquiátrico actual antes del tratamiento con Benlysta, y continuar monitoreando a los pacientes durante el tratamiento. Los médicos deben aconsejar a los pacientes (y cuidadores cuando corresponda) que se pongan en contacto con su proveedor

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de atención médica acerca de síntomas psiquiátricos nuevos o que empeoren. El riesgo y el beneficio de continuar el tratamiento con Benlysta deben evaluarse cuidadosamente en los pacientes que desarrollan tales síntomas.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML por sus siglas en inglés)

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) resultante en deficiencias neurológicas, incluyendo casos fatales, ha sido reportada en pacientes con SLE que han recibido terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta. El diagnóstico de PML debe ser considerado en cualquier paciente con aparición nueva de signos o síntomas de deterioro neurológico. El paciente debe remitirse a un neurólogo o al especialista apropiado para su evaluación y si se confirma el diagnóstico de leucoencefalopatía multifocal progresiva, debe considerarse el suspender la terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta.

Por esta razón, el médico debe informar al paciente que la PML es una condición cerebral seria que amenaza la vida y que la posibilidad de adquirir PML puede ser mayor si el paciente es tratado con medicamentos que debiliten su sistema inmune incluyendo Belimumab. El médico debe recomendar al paciente que le informe inmediatamente si tiene pérdida de memoria, dificultad para pensar, hablar y/o caminar, pérdida de visión o problemas similares.

Riesgo de malignidades

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de Benlysta puede aumentar el riesgo potencial de desarrollar malignidades. En estudios clínicos, no se observó diferencia alguna en la tasa de malignidades entre los grupos tratados con Benlysta y los grupos tratados con placebo.

Inmunización

No se deben administrar vacunas con microorganismos vivos 30 días antes, o de manera concurrente con Benlysta, ya que no se ha establecido su seguridad clínica. No hay datos disponibles acerca de la transmisión secundaria de infección de personas que reciben vacunas con microorganismos vivos a pacientes que están recibiendo Benlysta.

Debido a su mecanismo de acción, Benlysta puede interferir con la respuesta a las inmunizaciones.

Sin embargo, en un estudio para evaluar la respuesta a una vacuna 23 valente neumocócica, las respuestas globales inmunológicas a los diferentes serotipos fueron similares en pacientes con SLE recibiendo belimumab comparado con aquellos no recibiendo tratamiento en el momento de la vacunación.

Existen datos limitados que sugieren que Benlysta no afecta significativamente la capacidad de mantener una respuesta inmune protectora a las inmunizaciones recibidas antes de la administración de Benlysta.

BENLYSTA no se ha estudiado en los siguientes grupos de pacientes, y no se recomienda su uso en:

- Lupus del sistema nervioso central activo grave.
- Nefritis lúpica activa grave.
- VIH.
- Pacientes con antecedentes o infección activa por virus de hepatitis B o C.
- Hipogammaglobulinemia (IgG <400 mg/dl) o deficiencia de IgA (IgA <10 mg/dl).

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Antecedentes de trasplante de órgano mayor o trasplante de células madre hematopoyéticas/médula ósea o trasplante renal.

Reacciones adversas:

Se ha evaluado la seguridad de Benlysta en pacientes con SLE en tres estudios controlados con placebo y administración intravenosa pre-registro, un estudio controlado con placebo y administración subcutánea, y un estudio intravenoso post-comercialización controlado con placebo.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Benlysta (10 mg/kg por vía intravenosa durante un periodo de 1 hora los días 0, 14, 28, y luego cada 28 días durante 52 semanas) en 674 pacientes con SLE, incluyendo 472 expuestos hasta por 52 semanas y 556 pacientes expuestos a 200 mg de belimumab subcutáneo una vez a la semana durante 52 semanas. La información de seguridad presentada incluye datos posteriores a la semana 52 de algunos pacientes. También se incluye información de los reportes postmercado.

La mayoría de los pacientes también recibieron uno o más de los siguientes tratamientos concomitantes para el SLE: corticoesteroides, agentes inmunomoduladores, anti-maláricos, antiinflamatorios no esteroideos. Las reacciones adversas están listadas abajo por clase de sistema orgánico corporal MedDRA y por frecuencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

Muy común	≥ 1 en 10
Común	≥ 1 en 100 y < 1 en 10
No común	≥ 1 en 1,000 y < 1 en 100

SOC según el MedDRA	Muy común:	Común:	No común:
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Infecciones		
<i>Trastornos del sistema inmune</i>		Reacción de hipersensibilidad *	Reacción anafiláctica Angioedema
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Depresión	Ideación suicida Comportamiento suicida
<i>Trastornos de piel y el tejido subcutáneo</i>			Exantema Urticaria
<i>Trastornos generales y en el sitio de administración</i>		Pirexia Reacciones sistémicas relacionadas con la Infusión *	

* "Reacción de hipersensibilidad" considera un grupo de términos, incluyendo anafilaxia, que se puede manifestar como diferentes síntomas incluyendo hipotensión, angioedema, urticaria o exantema, prurito, y disnea. "Reacción relacionada con la Infusión" considera un grupo de términos y puede manifestarse con diferentes síntomas incluyendo bradicardia, mialgia, cefalea, exantema, urticaria, fiebre, hipotensión, hipertensión, mareo, y artralgia. Debido a la similitud de signos y síntomas, no es posible distinguir entre reacciones de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la infusión en todos los casos.



Reacciones de hipersensibilidad: En 0.4% de los pacientes se reportaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas con Benlysta, las cuales requirieron la suspensión permanente del tratamiento. Estas reacciones generalmente se observaron el día de la infusión, y pacientes con una historia de múltiples alergias a medicamentos o reacciones de hipersensibilidad significativas pueden estar en un mayor riesgo. Después de la infusión de tratamiento apropiado, se han observado retrasos de varias horas en la presentación de reacciones de hipersensibilidad agudas, e incluso recurrencia de reacciones clínicamente significativas después de una resolución inicial de síntomas. Se han observado e incluido reacciones y síntomas no agudos de hipersensibilidad retardada tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Infecciones: En estudios clínicos, la incidencia global de infecciones fue de 70% en el grupo recibiendo belimumab y 67% en el grupo recibiendo placebo. Infecciones que ocurrieron en al menos 3% de los pacientes recibiendo belimumab y al menos 1% más frecuentemente que los pacientes recibiendo placebo, fueron nasofaringitis, bronquitis, faringitis, cistitis, y gastroenteritis viral. Infecciones serias ocurrieron en 5% de los pacientes recibiendo tanto belimumab o placebo; infecciones oportunistas graves significaron <1% y 0% de ellas, respectivamente. Algunas infecciones fueron graves o fatales.

Trastornos psiquiátricos: en los estudios clínicos intravenosos pre-registro, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.2% (8/674) de pacientes que recibieron Benlysta 10 mg/kg y el 0.4% (3/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.6% (4/674) de los pacientes que recibieron 10 mg/kg de Benlysta y en el 0.3% (2/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se informó un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg de Benlysta (y uno se informó en un paciente que recibió 1 mg/kg de Benlysta); No hubo informes en pacientes que recibieron placebo.

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, posterior a la comercialización con Benlysta 10 mg/kg administrado por vía intravenosa, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.0% (20/2002) de los pacientes que recibieron Benlysta y el 0.3% (6/2001) de pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.3% (7/2002) de los pacientes que recibieron Benlysta y en <0.1% (1/2001) que recibieron placebo. La incidencia global de ideación o conducta suicida grave o autolesión sin intención suicida fue del 0.7% (15/2002) en el grupo Benlysta y del 0.2% (5/2001) en el grupo placebo. En la Escala de Clasificación de Severidad de Suicidio de Columbia (SSRS-C), el 2.4% (48/1974) de los pacientes que recibieron Benlysta informaron de una ideación o comportamiento suicida en comparación con el 2.0% (39/1988) de los pacientes que recibieron placebo. No se reportó suicidio en ninguno de los grupos.

Los estudios intravenosos no excluyeron a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos.

En el estudio clínico subcutáneo, que excluyó a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 0.2% (1/556) de los pacientes que recibieron Benlysta y en ningún paciente que recibió placebo. No hubo eventos serios relacionados con la depresión ni se informaron suicidios en ninguno de los grupos. En la C SSRS, el 1.3% (7/554) de los pacientes que recibieron Benlysta informaron de una ideación o comportamiento suicida y el 0.7% (2/277) de los pacientes que recibieron placebo.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con Benlysta.

En estudios clínicos realizados en pacientes con SLE, la administración concomitante de mofetil micofenolato, azatioprina, hidroxicloroquina, metotrexato, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, aspirina e inhibidores de la HMG CoA reductasa, no tuvo un efecto significativo en las exposiciones a belimumab.



Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Debe considerarse la discontinuación del tratamiento con Benlysta si no hay mejoría en el control de la enfermedad después de 6 meses de tratamiento.

Benlysta se administra por vía intravenosa mediante infusión, y debe reconstituirse y diluirse antes de la administración.

Benlysta debe ser administrado por un profesional entrenado en el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad incluyendo la anafilaxia.

Benlysta debe administrarse en infusión durante un periodo de 1 hora.

Benlysta no debe administrarse como push o bolo intravenoso.

La velocidad de infusión puede disminuirse o interrumpirse si el paciente desarrolla una reacción a la infusión. La infusión debe suspenderse inmediatamente si el paciente experimenta una reacción adversa potencialmente mortal.

Se debe monitorear a los pacientes durante y por un periodo apropiado después de la administración de Benlysta.

Premedicación en pacientes con alergias

Puede administrarse premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, antes de la infusión de Benlysta.

Adultos

El régimen de dosificación recomendado es de 10 mg/kg los días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas.

Niños

Benlysta no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años de edad. No existen datos acerca de la seguridad y eficacia de Benlysta en este grupo de edad.

Pacientes de edad avanzada

Aunque los datos son limitados, no se recomienda ajustar la dosis

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de Benlysta en pacientes con insuficiencia renal. Benlysta ha sido estudiado en un número limitado de pacientes con SLE con insuficiencia renal. No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de Benlysta en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, no es probable que los pacientes con insuficiencia hepática requieran modificaciones de la dosis

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020002439 emitido mediante Acta No. 16 de 2019 numeral 3.6.5, para la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Evaluación farmacológica
- Inserto versión GDS15-IP12 allegado mediante radicado No. 20201094837
- Información para prescribir versión GDS15-IP12 allegado mediante radicado No. 20201094837

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.5, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial (5 mL) contiene 400mg de Belimumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Benlysta está indicado como terapia complementaria en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) con anticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (por ejemplo, anticuerpos antiDNA de doble cadena positivos y bajo complemento), a pesar del tratamiento estándar y que no presente nefritis activa severa o lupus activo severo del sistema nervioso central.

Contraindicaciones:

Benlysta está contraindicado en pacientes que han demostrado anafilaxia a Benlysta.

Precauciones y advertencias:

Uso concomitante con tratamientos dirigidos a las células B y ciclofosfamida

No se ha estudiado Benlysta en combinación con otros tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida intravenosa. Se debe tener precaución si se coadministra Benlysta con otros tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida.

Hipersensibilidad y reacciones a la infusión:

La administración de Benlysta puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad y a la infusión que pueden ser graves y pueden ser fatales. En caso de que se presente una reacción grave, debe interrumpirse la administración de Benlysta y administrarse un tratamiento médico apropiado. Los pacientes con historia de múltiples alergias a medicamentos o hipersensibilidad significativa pueden estar en mayor riesgo.

Puede administrarse premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, antes de la infusión de Benlysta. Hay insuficiente evidencia para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o gravedad de las reacciones a la infusión. En estudios clínicos, las reacciones serias de hipersensibilidad y a la infusión afectaron a menos de 1% de los pacientes, e incluyeron reacción anafiláctica, bradicardia, hipotensión, angioedema y disnea. Las reacciones a la infusión ocurrieron con mayor frecuencia en los dos primeros días de infusión y

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tendieron a disminuir con las infusiones subsiguientes. Por lo tanto, se debe monitorear a los pacientes durante y por un periodo apropiado después de la administración de Benlysta. Los pacientes tratados con Benlysta deben ser prevenidos de los riesgos potenciales, los signos y síntomas de tales reacciones, y de la importancia de buscar inmediatamente atención médica. Se han observado e incluido reacciones y síntomas no agudos de hipersensibilidad retardada tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Riesgo de infecciones:

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de Benlysta puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones. Se han reportado infecciones graves, incluyendo casos fatales, en pacientes con SLE recibiendo terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta. Los pacientes que desarrollen una infección al estar bajo tratamiento con Benlysta, deben ser monitoreados estrechamente, y debe considerarse la suspensión del inmunosupresor. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Benlysta en pacientes con infecciones crónicas.

Depresión y suicidio:

En estudios clínicos controlados intravenosos y subcutáneos, los trastornos psiquiátricos (depresión, ideación y comportamiento suicida) se informaron con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Benlysta, incluido un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg y un suicidio en un paciente que recibió 1 mg/kg. Los médicos deben evaluar cuidadosamente el riesgo de depresión y suicidio considerando el historial médico del paciente y el estado psiquiátrico actual antes del tratamiento con Benlysta, y continuar monitoreando a los pacientes durante el tratamiento. Los médicos deben aconsejar a los pacientes (y cuidadores cuando corresponda) que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica acerca de síntomas psiquiátricos nuevos o que empeoren. El riesgo y el beneficio de continuar el tratamiento con Benlysta deben evaluarse cuidadosamente en los pacientes que desarrollan tales síntomas.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML por sus siglas en inglés):

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) resultante en deficiencias neurológicas, incluyendo casos fatales, ha sido reportada en pacientes con SLE que han recibido terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta. El diagnóstico de PML debe ser considerado en cualquier paciente con aparición nueva de signos o síntomas de deterioro neurológico. El paciente debe remitirse a un neurólogo o al especialista apropiado para su evaluación y si se confirma el diagnóstico de leucoencefalopatía multifocal progresiva, debe considerarse el suspender la terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta.

Por esta razón, el médico debe informar al paciente que la PML es una condición cerebral seria que amenaza la vida y que la posibilidad de adquirir PML puede ser mayor si el paciente es tratado con medicamentos que debiliten su sistema inmune incluyendo Belimumab. El médico debe recomendar al paciente que le informe inmediatamente si tiene pérdida de memoria, dificultad para pensar, hablar y/o caminar, pérdida de visión o problemas similares.

Riesgo de malignidades:

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de Benlysta puede aumentar el riesgo potencial de desarrollar malignidades. En estudios clínicos,

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



no se observó diferencia alguna en la tasa de malignidades entre los grupos tratados con Benlysta y los grupos tratados con placebo.

Inmunización:

No se deben administrar vacunas con microorganismos vivos 30 días antes, o de manera concurrente con Benlysta, ya que no se ha establecido su seguridad clínica. No hay datos disponibles acerca de la transmisión secundaria de infección de personas que reciben vacunas con microorganismos vivos a pacientes que están recibiendo Benlysta.

Debido a su mecanismo de acción, Benlysta puede interferir con la respuesta a las inmunizaciones.

Sin embargo, en un estudio para evaluar la respuesta a una vacuna 23 valente neumocócica, las respuestas globales inmunológicas a los diferentes serotipos fueron similares en pacientes con SLE recibiendo belimumab comparado con aquellos no recibiendo tratamiento en el momento de la vacunación.

Existen datos limitados que sugieren que Benlysta no afecta significativamente la capacidad de mantener una respuesta inmune protectora a las inmunizaciones recibidas antes de la administración de Benlysta.

BENLYSTA no se ha estudiado en los siguientes grupos de pacientes, y no se recomienda su uso en:

- Lupus del sistema nervioso central activo grave.
- Nefritis lúpica activa grave.
- VIH.
- Pacientes con antecedentes o infección activa por virus de hepatitis B o C.
- Hipogammaglobulinemia (IgG <400 mg/dl) o deficiencia de IgA (IgA <10 mg/dl).
- Antecedentes de trasplante de órgano mayor o trasplante de células madre hematopoyéticas/médula ósea o trasplante renal.

Reacciones adversas:

Se ha evaluado la seguridad de Benlysta en pacientes con SLE en tres estudios controlados con placebo y administración intravenosa pre-registro, un estudio controlado con placebo y administración subcutánea, y un estudio intravenoso post-comercialización controlado con placebo.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Benlysta (10 mg/kg por vía intravenosa durante un periodo de 1 hora los días 0, 14, 28, y luego cada 28 días durante 52 semanas) en 674 pacientes con SLE, incluyendo 472 expuestos hasta por 52 semanas y 556 pacientes expuestos a 200 mg de belimumab subcutáneo una vez a la semana durante 52 semanas. La información de seguridad presentada incluye datos posteriores a la semana 52 de algunos pacientes. También se incluye información de los reportes postmercado.

La mayoría de los pacientes también recibieron uno o más de los siguientes tratamientos concomitantes para el SLE: corticoesteroides, agentes inmunomoduladores, anti-maláricos, antiinflamatorios no esteroideos. Las reacciones adversas están listadas abajo por clase de sistema orgánico corporal MedDRA y por frecuencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy común	≥ 1 en 10
Común	≥ 1 en 100 y < 1 en 10
No común	≥ 1 en 1,000 y < 1 en 100

SOC según el MedDRA	Muy común:	Común:	No común:
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Infecciones		
<i>Trastornos del sistema inmune</i>		Reacción de hipersensibilidad *	Reacción anafiláctica Angioedema
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Depresión	Ideación suicida Comportamiento suicida
<i>Trastornos de piel y el tejido subcutáneo</i>			Exantema Urticaria
<i>Trastornos generales y en el sitio de administración</i>		Pirexia Reacciones sistémicas relacionadas con la Infusión *	

* "Reacción de hipersensibilidad" considera un grupo de términos, incluyendo anafilaxia, que se puede manifestar como diferentes síntomas incluyendo hipotensión, angioedema, urticaria o exantema, prurito, y disnea. "Reacción relacionada con la Infusión" considera un grupo de términos y puede manifestarse con diferentes síntomas incluyendo bradicardia, mialgia, cefalea, exantema, urticaria, fiebre, hipotensión, hipertensión, mareo, y artralgia. Debido a la similitud de signos y síntomas, no es posible distinguir entre reacciones de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la infusión en todos los casos.

Reacciones de hipersensibilidad:

En 0.4% de los pacientes se reportaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas con Benlysta, las cuales requirieron la suspensión permanente del tratamiento. Estas reacciones generalmente se observaron el día de la infusión, y pacientes con una historia de múltiples alergias a medicamentos o reacciones de hipersensibilidad significativas pueden estar en un mayor riesgo. Después de la infusión de tratamiento apropiado, se han observado retrasos de varias horas en la presentación de reacciones de hipersensibilidad agudas, e incluso recurrencia de reacciones clínicamente significativas después de una resolución inicial de síntomas. Se han observado e incluido reacciones y síntomas no agudos de hipersensibilidad retardada tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Infecciones:

En estudios clínicos, la incidencia global de infecciones fue de 70% en el grupo recibiendo belimumab y 67% en el grupo recibiendo placebo. Infecciones que ocurrieron en al menos 3% de los pacientes recibiendo belimumab y al menos 1% más frecuentemente que los pacientes recibiendo placebo, fueron nasofaringitis, bronquitis, faringitis, cistitis, y gastroenteritis viral. Infecciones serias ocurrieron en

Acta No. 15 de 2020 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



5% de los pacientes recibiendo tanto belimumab o placebo; infecciones oportunistas graves significaron <1% y 0% de ellas, respectivamente. Algunas infecciones fueron graves o fatales.

Trastornos psiquiátricos: en los estudios clínicos intravenosos pre-registro, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.2% (8/674) de pacientes que recibieron Benlysta 10 mg/kg y el 0.4% (3/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.6% (4/674) de los pacientes que recibieron 10 mg/kg de Benlysta y en el 0.3% (2/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se informó un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg de Benlysta (y uno se informó en un paciente que recibió 1 mg/kg de Benlysta); No hubo informes en pacientes que recibieron placebo.

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, posterior a la comercialización con Benlysta 10 mg/kg administrado por vía intravenosa, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.0% (20/2002) de los pacientes que recibieron Benlysta y el 0.3% (6/2001) de pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.3% (7/2002) de los pacientes que recibieron Benlysta y en <0.1% (1/2001) que recibieron placebo. La incidencia global de ideación o conducta suicida grave o autolesión sin intención suicida fue del 0.7% (15/2002) en el grupo Benlysta y del 0.2% (5/2001) en el grupo placebo. En la Escala de Clasificación de Severidad de Suicidio de Columbia (SSRS-C), el 2.4% (48/1974) de los pacientes que recibieron Benlysta informaron de una ideación o comportamiento suicida en comparación con el 2.0% (39/1988) de los pacientes que recibieron placebo. No se reportó suicidio en ninguno de los grupos.

Los estudios intravenosos no excluyeron a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos.

En el estudio clínico subcutáneo, que excluyó a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 0.2% (1/556) de los pacientes que recibieron Benlysta y en ningún paciente que recibió placebo. No hubo eventos serios relacionados con la depresión ni se informaron suicidios en ninguno de los grupos. En la C SSRS, el 1.3% (7/554) de los pacientes que recibieron Benlysta informaron de una ideación o comportamiento suicida y el 0.7% (2/277) de los pacientes que recibieron placebo.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con Benlysta.

En estudios clínicos realizados en pacientes con SLE, la administración concomitante de mofetil micofenolato, azatioprina, hidroxiclороquina, metotrexato, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, aspirina e inhibidores de la HMG CoA reductasa, no tuvo un efecto significativo en las exposiciones a belimumab.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Debe considerarse la discontinuación del tratamiento con Benlysta si no hay mejoría en el control de la enfermedad después de 6 meses de tratamiento.

- **Benlysta se administra por vía intravenosa mediante infusión, y debe reconstituirse y diluirse antes de la administración.**

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Benlysta debe ser administrado por un profesional entrenado en el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad incluyendo la anafilaxia.
- Benlysta debe administrarse en infusión durante un periodo de 1 hora.
- Benlysta no debe administrarse como push o bolo intravenoso.

La velocidad de infusión puede disminuirse o interrumpirse si el paciente desarrolla una reacción a la infusión.

La infusión debe suspenderse inmediatamente si el paciente experimenta una reacción adversa potencialmente mortal.

Se debe monitorear a los pacientes durante y por un periodo apropiado después de la administración de Benlysta.

Premedicación en pacientes con alergias:

Puede administrarse premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, antes de la infusión de Benlysta.

Adultos:

El régimen de dosificación recomendado es de 10 mg/kg los días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas.

Niños:

Benlysta no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años de edad. No existen datos acerca de la seguridad y eficacia de Benlysta en este grupo de edad.

Pacientes de edad avanzada:

Aunque los datos son limitados, no se recomienda ajustar la dosis

Insuficiencia renal:

No se han realizado estudios formales de Benlysta en pacientes con insuficiencia renal.

Benlysta ha sido estudiado en un número limitado de pacientes con SLE con insuficiencia renal. No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal

Insuficiencia hepática:

No se han realizado estudios formales de Benlysta en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, no es probable que los pacientes con insuficiencia hepática requieran modificaciones de la dosis

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 18.4.0.0.N10

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el inserto versión GDS15-IP112 e información para prescribir versión GDS15-IP112 allegados mediante radicado No. 20201094837.

Por último, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 5 del PGR se considera que los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por la Sala. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.7.1 DARZALEX® 20 mg/mL

Radicado : 20191256895
Fecha : 20/12/2019
Interesado : Janssen Cilag S.A.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de agosto de 2020 al interesado Janssen Cilag S.A. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Darzalex® 20 mg/mL (daratumumab) (Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.4).

3.7.2 VITRAKVI 25 mg Cápsulas VITRAKVI 100 mg Cápsulas VITRAKVI 20 mg/mL Solución oral

Radicado : 20201011726
Fecha : 22/01/2020
Interesado : Bayer S.A

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de agosto de 2020 al interesado Bayer S.A. con el fin de escuchar los argumentos en razón de los productos VITRAKVI 25 mg Cápsulas, VITRAKVI 100 mg Cápsulas y VITRAKVI 20 mg/mL Solución oral (larotrectinib) (Acta No. 16 de 2019 numeral 3.1.1.4).

3.7.3 ORKAMBI

Radicado : 20191191988
Fecha : 01/10/2019
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de agosto de 2020 al interesado Laboratorios Biopas S.A. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto ORKAMBI (lumacaftor/ ivacaftor) (Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.1).

3.7.4 OFEV® 150mg OFEV® 100mg

Radicado : 20201005473
Fecha : 14/01/2020
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de agosto de 2020 al interesado Boehringer Ingelheim S.A. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto OFEV® 150mg y OFEV® 100mg (nintedanib) (Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.6).

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.7.5 POLIVY®

Radicado : 20201006257
Fecha : 15/01/2020
Interesado : Productos Roche S.A.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de agosto de 2020 al interesado Productos Roche S.A. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto POLIVY® (polatuzumab vedotina) (Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.2.).

3.7.6 KEYTRUDA® 100 mg

Radicado : 20201021194
Fecha : 04/02/2020
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de agosto de 2020 al interesado Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto KEYTRUDA® 100 mg (pembrolizumab) (Acta no. 12 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.3. y Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB-segunda parte, numeral 3.4.2.4).

3.7.7 NEVIOT

Radicado : 20201086696
Fecha : 12/05/2020
Interesado : Baker McKenzie

Composición:

Cada mL contiene 100mg de Cannabidiol [cristales puros, 98%]

Forma farmacéutica:

Solución Oral

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora información sobre las referencias bibliográficas de los productos de referencia que sirvieron de sustento a la aprobación en norma farmacológica de la siguiente forma:

Norma farmacológica: 19.9.0.0.N10 Cannabidiol [cristales puros, 98%] Solución Oral 100mg/1mL

CONCEPTO: Revisada la documentación, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que emitió su concepto con base en la información farmacológica presentada por el interesado, la cual consideró adecuada para concluir sobre el balance riesgo-beneficio del principio activo incluyendo entre otras, las siguientes referencias bibliográficas, las cuales son de dominio público:

Devinsky et al (2018). Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome. N Engl J Med 2018; 378:1888-1897.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Thiele et al (2018). Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2018 Mar 17;391(10125):1085-1096.

Devinsky et al (2017). Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. N Engl J Med 2017; 376:2011-2020.

Szaflarsky et al (2018). Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results. Epilepsia. 2018 Aug; 59(8): 1540–1548.

3.7.8 YERVOY®

Expediente: 20031989

Radicado: 20191256951 / 20201016907

Fecha: 29/01/2020

Interesado: Bristol Myers Squibb de Colombia S.A. / Grupo de Apoyo a Salas

Composición: Cada vial de 10mL contiene 50mg de Ipilimumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

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:

- Inserto para el usuario e Información para el prescriptor, Versión: Septiembre 2019

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

- Inserto para el usuario e Información para el prescriptor, Versión: Septiembre 2019 allegado mediante radicado 20201016907.
- Nueva posología

Nueva posología:

Dosis recomendada para el melanoma metastásico o no resecable

Monoterapia:

La dosis recomendada de YERVOY, administrado como monoterapia, es 3 mg/kg administrados en forma intravenosa (IV) durante 90 minutos, cada 3 semanas, por un máximo de 4 dosis. En caso de toxicidad, las dosis se pueden demorar, pero todo el tratamiento debe administrarse dentro de las 16 semanas luego de la primera dosis.

Combinación:

La dosis recomendada de YERVOY, administrado en combinación con nivolumab es la siguiente:

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Administrar nivolumab 1 mg/kg en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos, seguido de YERVOY 3 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 90 minutos el mismo día, cada 3 semanas por 4 dosis. La dosis subsiguiente como monoterapia recomendada de nivolumab, es de 3 mg/kg en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable.

Dosis recomendada para el RCC:

La dosis recomendada de YERVOY en combinación con nivolumab es nivolumab 3 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 60 minutos, seguido de YERVOY 1 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos el mismo día, cada 3 semanas por 4 dosis. Después de completar 4 dosis de la combinación, administrar nivolumab como monoterapia a 3 mg/kg cada 2 semanas, administrado como infusión intravenosa durante 60 minutos hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Consulte la Información Completa sobre Prescripción de nivolumab antes de iniciar tratamiento.

Modificaciones de dosis recomendadas:

Las recomendaciones para las modificaciones de dosis de YERVOY se proporcionan en la Tabla 1.

Cuando YERVOY se administra en combinación con nivolumab, si se suspende YERVOY, también se debe suspender nivolumab. Consulte la Información sobre Prescripción de nivolumab para obtener las modificaciones de dosis recomendadas. Interrumpir o reducir la velocidad de infusión en pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas.

Discontinuar la infusión en pacientes con reacciones a la infusión graves o potencialmente mortales.

Tabla 1: Modificaciones de tratamiento recomendadas para reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria de YERVOY

Sistema u órgano/blanco	Reacción adversa (CTCAE v4)	Modificación del tratamiento
Endocrino	Endocrinopatía sintomática	Suspender YERVOY. Reiniciar YERVOY en pacientes con resolución completa o parcial de las reacciones adversas (grado 0 a 1) y que estén recibiendo menos de 7,5 mg de prednisona o equivalente por día.
	*Reacciones sintomáticas que duran 6 semanas o más.	Discontinuar YERVOY permanentemente.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	*Incapacidad para reducir la dosis de corticosteroides a 7,5 mg de prednisona o equivalente por día.	
Oftalmológico	Reacciones de grado 2 a 4 *que no mejoran a grado 1 dentro de las 2 semanas mientras reciben terapia tópica, o *que requieren tratamiento sistémico	Discontinuar YERVOY permanentemente.
Todos los demás	Grado 2	Suspender YERVOY. Reiniciar YERVOY en pacientes con resolución completa o parcial de las reacciones adversas (grado 0 a 1) y que estén recibiendo menos de 7,5 mg de prednisona o equivalente por día.
	* Reacciones de grado 2 que duran 6 semanas o más. *Incapacidad para reducir la dosis de corticosteroides a 7,5 mg de prednisona o equivalente por día. * Grado 3 ó 4.	Discontinuar YERVOY permanentemente.

3.7.9. NIULIVA 250® UI/mL

Expediente : 20075627
 Radicado : 2014041688 / 2014125880 / 2015122731 / 2015127298
 Fecha : 14/07/2020
 Interesado : Grifols Colombia LTDA

Composición: Cada mL contiene inmunoglobulina humana anti hepatitis B 250 UI.

Forma farmacéutica: Solución para perfusión

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la Comisión Revisora concepto sobre la norma farmacológica correspondiente al producto de la referencia, cuya evaluación farmacológica fue aprobada en Acta No. 28 de 2015 SEMPB numeral 3.8.1.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que el producto se encuentra incluido en la norma 18.2.0.0.N10, literal b.

3.7.10. NIDOLON® SUSPENSIÓN

Expediente : 19941396
Radicado : 20181000158 / 20191030002 / 20191030002
Fecha : 10/02/2020
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química
Exeltis S.A.S

Principio activo: Nimesulida micronizada

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones: Antiinflamatorio no esteroide.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Bronco espasmos, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas al ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass). Enfermedad cerebrovascular. Disfunción hepática severa. Niños menores de 12 años. Embarazo y lactancia. Se recomienda el monitoreo de pruebas hepáticas en tratamientos prolongados.

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la información médica científica y los argumentos de la respuesta al llamado a revisión de oficio.

Lo anterior como consecuencia de las recomendaciones presentadas por el Grupo de Farmacovigilancia:

- Existe en el mercado varias alternativas para manejo del dolor y la inflamación del sistema músculo esquelético en el grupo de antiinflamatorios.
- La nimesulida nunca fue aprobada en Estados Unidos de América, Reino Unido, Canadá, Australia y Nueva Zelanda por su perfil de seguridad. Las agencias de España y Francia aprobaron la comercialización de este medicamento en un principio pero luego la suspendieron. En Francia la Revue Prescrire (Publicación especializada en prescripción de medicamento en Francia), publicó una reevaluación del perfil de seguridad de nimesulida con base en los reportes de eventos adversos hepáticos allegados por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), bases de datos europeas de farmacovigilancia y en una exhaustiva revisión de la literatura. Se reportaron en total 574 casos con lesión hepática (colestasis, ictericia, insuficiencia hepática, hepatitis y muerte por falla hepática).
- En cuanto a la información obtenida de las agencias reguladoras de referencia en Latinoamérica entre las que se encuentran Argentina (ANMAT) en 2009 publicó un

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



boletín en el que informa la cancelación de nimesulida, Perú (DIGEMID) en 2009 suspende el registro sanitario de nimesulida debido al riesgo de hepatotoxicidad, Chile (ISP) en 2017 suspendió la distribución y comercialización de los medicamentos que contengan nimesulida, Cuba no otorgó registro sanitario para productos que contengan nimesulida. Por su parte Brasil, México y Colombia, contraindicaron su uso en menores de 12 años y emitieron recomendaciones para su uso en la población adulta en los años 2005, 2012 y 2013, respectivamente.

- La Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (Red CIMLAC) con el apoyo de la Red de Farmacovigilancia de las Américas, constituida por los representantes del área de Farmacovigilancia de las Autoridad Reguladoras Nacionales y de la OPS/OMS realizó un informe que presenta la evaluación de los riesgos asociados al uso de nimesulida. Este informe fue preparado por participantes de la Red CIMLAC constituida por los Centros de Información de Medicamentos de: Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela. En él, se recomienda aplicar las medidas regulatorias que crean oportunas frente a la información referida y consignada en este informe de seguridad.
- Cabe anotar que a nivel regional se han presentado varios casos de hepatotoxicidad asociada al uso de nimesulida, información que se ha obtenido de varias fuentes como revisión de la literatura, Vigibase ® y los centros de farmacovigilancia latinoamericanos (4).
- Si bien no se han reportado en Colombia casos de mortalidad o hepatotoxicidad fulminante, los estudios internacionales revelan un riesgo relativo mayor en su uso comparado con otros AINEs, por tal razón no se considera que el beneficio del consumo de este producto supere el riesgo.
- Se recomienda que posterior al análisis de los datos presentados en este informe se determine la conveniencia de cancelar el registro sanitario de los medicamentos que contengan nimesulida.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.7.11. LIVEMAX® 100 MG TABLETAS

Expediente : 20114112
Radicado : 20191102034
Fecha : 10/02/2020
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química Inversiones Comerfar Ltda

Principio activo: Nimesulida

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: antiinflamatorio no esteroide.

Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico.

Reacciones alérgicas a ácido acetyl salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción ventricular

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



izquierda, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva severa y enfermedad coronaria. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).

Enfermedad cerebrovascular. Disfunción hepática severa. Menores de 12 años.

Advertencias: tercer trimestre de embarazo y lactancia. Alergia a sulfonamidas y productos relacionados. Insuficiencia renal grave. (depuración de creatinina <30 ml/min) insuficiencia hepática moderada. Hiperlipidemia. Diabetes. Fumadores. Enfermedad arterial periférica. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis mas bajas.

El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de ulcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la información médica científica y los argumentos de la respuesta al llamado a revisión de oficio.

Lo anterior como consecuencia de las recomendaciones presentadas por el Grupo de Farmacovigilancia:

- Existe en el mercado varias alternativas para manejo del dolor y la inflamación del sistema músculo esquelético en el grupo de antiinflamatorios.
- La nimesulida nunca fue aprobada en Estados Unidos de América, Reino Unido, Canadá, Australia y Nueva Zelanda por su perfil de seguridad. Las agencias de España y Francia aprobaron la comercialización de este medicamento en un principio pero luego la suspendieron. En Francia la Revue Prescrire (Publicación especializada en prescripción de medicamento en Francia), publicó una reevaluación del perfil de seguridad de nimesulida con base en los reportes de eventos adversos hepáticos allegados por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), bases de datos europeas de farmacovigilancia y en una exhaustiva revisión de la literatura. Se reportaron en total 574 casos con lesión hepática (colestasis, ictericia, insuficiencia hepática, hepatitis y muerte por falla hepática).
- En cuanto a la información obtenida de las agencias reguladoras de referencia en Latinoamérica entre las que se encuentran Argentina (ANMAT) en 2009 publicó un boletín en el que informa la cancelación de nimesulida, Perú (DIGEMID) en 2009 suspende el registro sanitario de nimesulida debido al riesgo de hepatotoxicidad, Chile (ISP) en 2017 suspendió la distribución y comercialización de los medicamentos que contengan nimesulida, Cuba no otorgó registro sanitario para productos que contengan nimesulida. Por su parte Brasil, México y Colombia, contraindicaron su uso en menores de 12 años y emitieron recomendaciones para su uso en la población adulta en los años 2005, 2012 y 2013, respectivamente.
- La Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (Red CIMLAC) con el apoyo de la Red de Farmacovigilancia de las Américas, constituida por los representantes del área de Farmacovigilancia de las Autoridad Reguladoras Nacionales y de la OPS/OMS realizó un informe que presenta la evaluación de los riesgos asociados al uso de nimesulida. Este informe fue preparado por participantes de la Red CIMLAC constituida por los Centros de Información de Medicamentos de: Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela. En él, se recomienda aplicar las medidas regulatorias que crean oportunas frente a la información referida y consignada en este informe de seguridad.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Cabe anotar que a nivel regional se han presentado varios casos de hepatotoxicidad asociada al uso de nimesulida, información que se ha obtenido de varias fuentes como revisión de la literatura, Vigibase ® y los centros de farmacovigilancia latinoamericanos (4).
- Si bien no se han reportado en Colombia casos de mortalidad o hepatotoxicidad fulminante, los estudios internacionales revelan un riesgo relativo mayor en su uso comparado con otros AINEs, por tal razón no se considera que el beneficio del consumo de este producto supere el riesgo.
- Se recomienda que posterior al análisis de los datos presentados en este informe se determine la conveniencia de cancelar el registro sanitario de los medicamentos que contengan nimesulida.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.7.12. LIVEMAX 1% SUSPENSION ORAL

Expediente : 20114272
Radicado : 20191102043
Fecha : 10/02/2020
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química Inversiones Comerfar Ltda

Principio activo: Nimesulida
Forma farmacéutica: Suspensión oral
Indicaciones: Antiinflamatorio no esteroide.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.

- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- Reacciones alérgicas a ácido acetyl salicílico o aines.
- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria.
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass)
- Enfermedad cerebrovascular.
- Disfunción hepática severa.

Advertencias:

- Tercer trimestre de embarazo y lactancia.
- Alergia a sulfonamidas y productos relacionados.
- Insuficiencia renal grave. (depuración de creatinina <30 ml/min)
- Insuficiencia hepática moderada.
- Hiperlipidemia.
- Diabetes.
- Fumadores.
- Enfermedad arterial periférica.
- Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis mas bajas.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de ulcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la información médica científica y los argumentos de la respuesta al llamado a revisión de oficio.

Lo anterior como consecuencia de las recomendaciones presentadas por el Grupo de Farmacovigilancia:

- Existe en el mercado varias alternativas para manejo del dolor y la inflamación del sistema músculo esquelético en el grupo de antiinflamatorios.
- La nimesulida nunca fue aprobada en Estados Unidos de América, Reino Unido, Canadá, Australia y Nueva Zelanda por su perfil de seguridad. Las agencias de España y Francia aprobaron la comercialización de este medicamento en un principio pero luego la suspendieron. En Francia la Revue Prescrire (Publicación especializada en prescripción de medicamento en Francia), publicó una reevaluación del perfil de seguridad de nimesulida con base en los reportes de eventos adversos hepáticos allegados por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), bases de datos europeas de farmacovigilancia y en una exhaustiva revisión de la literatura. Se reportaron en total 574 casos con lesión hepática (colestasis, ictericia, insuficiencia hepática, hepatitis y muerte por falla hepática).
- En cuanto a la información obtenida de las agencias reguladoras de referencia en Latinoamérica entre las que se encuentran Argentina (ANMAT) en 2009 publicó un boletín en el que informa la cancelación de nimesulida, Perú (DIGEMID) en 2009 suspende el registro sanitario de nimesulida debido al riesgo de hepatotoxicidad, Chile (ISP) en 2017 suspendió la distribución y comercialización de los medicamentos que contengan nimesulida, Cuba no otorgó registro sanitario para productos que contengan nimesulida. Por su parte Brasil, México y Colombia, contraindicaron su uso en menores de 12 años y emitieron recomendaciones para su uso en la población adulta en los años 2005, 2012 y 2013, respectivamente.
- La Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (Red CIMLAC) con el apoyo de la Red de Farmacovigilancia de las Américas, constituida por los representantes del área de Farmacovigilancia de las Autoridad Reguladoras Nacionales y de la OPS/OMS realizó un informe que presenta la evaluación de los riesgos asociados al uso de nimesulida. Este informe fue preparado por participantes de la Red CIMLAC constituida por los Centros de Información de Medicamentos de: Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela. En él, se recomienda aplicar las medidas regulatorias que crean oportunas frente a la información referida y consignada en este informe de seguridad.
- Cabe anotar que a nivel regional se han presentado varios casos de hepatotoxicidad asociada al uso de nimesulida, información que se ha obtenido de varias fuentes como revisión de la literatura, Vigibase® y los centros de farmacovigilancia latinoamericanos (4).
- Si bien no se han reportado en Colombia casos de mortalidad o hepatotoxicidad fulminante, los estudios internacionales revelan un riesgo relativo mayor en su uso comparado con otros AINE's, por tal razón no se considera que el beneficio del consumo de este producto supere el riesgo.
- Se recomienda que posterior al análisis de los datos presentados en este informe se determine la conveniencia de cancelar el registro sanitario de los medicamentos que contengan nimesulida.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.7.13 NIMESULIDA 100 MG TABLETAS

Expediente : 20114369
Radicado : 20191102079
Fecha : 10/02/2020
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química Pentacoop S.A.

Principio activo: Nimesulida

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antiinflamatorio no esteroide.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva severa y enfermedad coronaria. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass) enfermedad cerebrovascular. Disfunción hepática severa. Menores de 12 años.

Advertencias:

Tercer trimestre de embarazo y lactancia. Alergia a sulfonamidas y productos relacionados. Insuficiencia renal grave. (depuración de creatinina <30 ml/min) insuficiencia hepática moderada. Hiperlipidemia. Diabetes. Fumadores. Enfermedad arterial periférica. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas.

El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la información médica científica y los argumentos de la respuesta al llamado a revisión de oficio.

Lo anterior como consecuencia de las recomendaciones presentadas por el Grupo de Farmacovigilancia:

- Existe en el mercado varias alternativas para manejo del dolor y la inflamación del sistema músculo esquelético en el grupo de antiinflamatorios.
- La nimesulida nunca fue aprobada en Estados Unidos de América, Reino Unido, Canadá, Australia y Nueva Zelanda por su perfil de seguridad. Las agencias de España y Francia aprobaron la comercialización de este medicamento en un principio pero luego la suspendieron. En Francia la Revue Prescrire (Publicación especializada en prescripción de medicamento en Francia), publicó una reevaluación del perfil de seguridad de nimesulida con base en los reportes de eventos adversos hepáticos allegados por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), bases de datos europeas de farmacovigilancia y en una

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



exhaustiva revisión de la literatura. Se reportaron en total 574 casos con lesión hepática (colestasis, ictericia, insuficiencia hepática, hepatitis y muerte por falla hepática).

- En cuanto a la información obtenida de las agencias reguladoras de referencia en Latinoamérica entre las que se encuentran Argentina (ANMAT) en 2009 publicó un boletín en el que informa la cancelación de nimesulida, Perú (DIGEMID) en 2009 suspende el registro sanitario de nimesulida debido al riesgo de hepatotoxicidad, Chile (ISP) en 2017 suspendió la distribución y comercialización de los medicamentos que contengan nimesulida, Cuba no otorgó registro sanitario para productos que contengan nimesulida. Por su parte Brasil, México y Colombia, contraindicaron su uso en menores de 12 años y emitieron recomendaciones para su uso en la población adulta en los años 2005, 2012 y 2013, respectivamente.
- La Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (Red CIMLAC) con el apoyo de la Red de Farmacovigilancia de las Américas, constituida por los representantes del área de Farmacovigilancia de las Autoridad Reguladoras Nacionales y de la OPS/OMS realizó un informe que presenta la evaluación de los riesgos asociados al uso de nimesulida. Este informe fue preparado por participantes de la Red CIMLAC constituida por los Centros de Información de Medicamentos de: Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela. En él, se recomienda aplicar las medidas regulatorias que crean oportunas frente a la información referida y consignada en este informe de seguridad.
- Cabe anotar que a nivel regional se han presentado varios casos de hepatotoxicidad asociada al uso de nimesulida, información que se ha obtenido de varias fuentes como revisión de la literatura, Vigibase® y los centros de farmacovigilancia latinoamericanos (4).
- Si bien no se han reportado en Colombia casos de mortalidad o hepatotoxicidad fulminante, los estudios internacionales revelan un riesgo relativo mayor en su uso comparado con otros AINEs, por tal razón no se considera que el beneficio del consumo de este producto supere el riesgo.
- Se recomienda que posterior al análisis de los datos presentados en este informe se determine la conveniencia de cancelar el registro sanitario de los medicamentos que contengan nimesulida.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.7.14. NIDOLON COOL GEL - NIMESULIDA

Radicado: 20191242821
Fecha: 06/12/2019
Interesado: Exeltis S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora se dé respuesta a las manifestaciones e inquietudes relacionadas con las decisiones de la Comisión Revisora, emitidas en Actas 2 de 2017, Acta 34 de 2018 y que derivó en una última decisión de ese órgano asesor, contenida en Acta 23 de 2019, numeral 3.3.3.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.7.15. LIRAGLUTIDA

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda llamar a revisión de oficio a los productos Victoza y Saxenda (liraglutida) con el fin de justificar con base en el parágrafo 1° del artículo 78 del Decreto 677 de 1995, las razones por las cuales para el mismo principio activo se tiene dos registros sanitarios a favor del mismo titular. Adicionalmente debe justificar las razones por las cuales reivindican indicaciones distintas para cada producto.

3.8. ACLARACIONES

3.8.1. SPINRAZA 12 mg SOLUCIÓN INYECTABLE

Radicado: 20201087370
Fecha: 14/05/2020
Interesado: BIIB Colombia S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto emitido en el Acta No. 04 de 2020 numeral 3.8.4 SEMNNIMB, en el sentido que se responda puntualmente a la petición de remoción de dichas restricciones clínicas.

- La pertinencia de mantener la indicación limitada pacientes tipo I menores de 6 meses.
- La pertinencia de mantener la indicación limitada en pacientes tipo II y III con escala hammersmith entre 10 y 54 puntos.

Además, el interesado solicita que bajo el marco de la presente aclaración se comunique explícitamente la indicación que la comisión revisora consideraría apta para su aprobación, para proceder a modificar de forma exacta nuestros documentos de IPP e inserto que también se encuentran sujetos a aprobación bajo el presente trámite de actualización de indicaciones.

CONCEPTO: Revisada la documentación, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recuerda al interesado que las indicaciones se aprueban con base en los estudios que las soportan. La Sala ratifica los conceptos emitidos en las Actas No. 14 de 2019 SEMNNIMB Numeral 3.4.1.6 y Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.8.8.

Adicionalmente, la Sala aclara que al referirse en estos conceptos a la escala Hammersmith, se refiere a dicha escala expandida.

3.8.2. SOMASTATINA

Radicado: 20203003621 / 20203003622
Fecha: 06/05/2020
Interesado: Medilaser® Clínica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto frente al siguiente tema:

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



Actualmente en nuestra institución se han presentado glosas por el uso del medicamento Somatostatina en los pacientes con diagnósticos de fístulas intestinales, ya que el medicamento no cumple con las indicaciones terapéuticas de uso aprobadas por INVIMA en el registro sanitario:

INDICACIONES: *Tratamiento de fístulas intestinales pancreáticas, tratamiento sintomático de la excesiva secreción de los tumores del sistema endocrino del aparato gastrointestinal, tratamiento de la hemorragia aguda severa, resultados de úlceras gástricas y duodenales o gastritis hemorrágica y varices en el esófago reconocidas en la endoscopia.*

Se consulta con los cirujanos generales y hepatobiliares de la institución, los cuales indican que el páncreas es un órgano que hace parte del tracto digestivo y es aparte del intestino, el intestino es completamente diferente al páncreas. Por lo cual sugieren revisar la indicación.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que la indicación del medicamento somatostatina como está en el registro sanitario “fístulas intestinales pancreáticas”, corresponde a tratamiento complementario de las fístulas intestinales secundarias a trastornos pancreáticos.

3.8.3. NEURONOX 50 UI

Expediente : 20049561
Radicado : 20191020865
Fecha : 03/01/2020
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios INVIMA

Composición: Cada vial contiene 50 UI de Toxina Botulínica Tipo A Purificada Del Clostridium Botulinum (Cepa Hall)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.7.18, el cual corresponde según aparece a continuación y no como en el Acta mencionada:

“CONCEPTO: *Revisada la documentación, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que la información farmacológica presentada corresponde a la ruta de comparabilidad con base en lo señalado en el Artículo 5-Rutas de presentación de información para la evaluación farmacológica del Decreto 1782 de 2014.”*

3.8.4 MAGNION 100 UI

Expediente : 20151149
Radicado : 20181187735 / 20191084100
Fecha : 07/05/2019
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S

Composición: Toxina de Clostridium botulinum tipo A

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.2.6, en el sentido de indicar que:

Una vez verificada la información allegada en la respuesta al Auto, se corrobora que el producto fue presentado por la ruta de comparabilidad abreviada, razón por la cual se solicita complementar la caracterización del principio activo con la solicitud de renovación del registro sanitario.

3.8.5. NEURONOX 100 UI

Expediente : 20049559
Radicado : 20181096862
Fecha : 03/01/2020
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios INVIMA

Composición: Cada vial contiene 100 UI de Toxina Botulínica Tipo A Purificada Del Clostridium Botulinum (Cepa Hall)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.7.1, el cual corresponde según aparece a continuación y no como en el Acta mencionada:

“CONCEPTO: Revisada la documentación, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que la información farmacológica presentada corresponde a la ruta de comparabilidad con base en lo señalado en el Artículo 5-Rutas de presentación de información para la evaluación farmacológica del Decreto 1782 de 2014.”

3.8.6. VARILRIX VACUNA

Expediente : 19989870
Radicado : 20181091863
Fecha : 03/01/2020
Interesado : Grupo De Registros Sanitarios Biológicos INVIMA

Composición: Cada dosis contiene no menos de 2000 unidades formadoras de placas (UFP) del virus atenuado de varicela zoster.

Solicitud: El Grupo de biológicos de la Dirección Registros Sanitarios solicita a la Sala que aclare si en la evaluación farmacológica aprobada mediante Acta No. 01 del 2019 numeral 3.6.7 fue tenida en cuenta la solicitud realizada por el usuario mediante alcance al radicado No. 20181104950 del 28/05/2018, en el mismo solicitan la modificación de la fórmula cuali-cuantitativa, donde excluyen el excipiente albumina sérica humana de la formulación del producto terminado.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que el alcance radicado con escrito No. 20181104950 del 28/05/2018, en el cual se documenta el retiro de la albúmina sérica humana de la formulación del producto terminado fue considerado favorablemente para emitir el concepto en el Acta No. 01 del 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.7.

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Siendo las 16:00 del día 13 de agosto de 2020, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRÍGUEZ
VILLANUEVA
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

SINDY PAHOLA PULGARIN MADRIGAL
Miembro SEMNNIMB

KELLY JOHANA OSPINA VELÁSQUEZ
Miembro SEMNNIMB

JUDY HASLEIDY MARTINEZ MARTINEZ
Miembro SEMNNIMB

CRISTIAN GÓMEZ DELGADILLO
Miembro SEMNNIMB

CLAUDIA YANETH NIÑO CORDERO
Miembro SEMNNIMB

PAULA CATHERINE LEAL ROJAS
Miembro SEMNNIMB

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

**JUDITH DEL CARMEN MESTRE
ARELLANO**
Directora Técnica de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB

LEIA ESTHER HIDALGO URREA
Secretaria SEMNNIMB

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

