

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

ACTA No. 03 DE 2017

SESIÓN ORDINARIA

09, 10, 11 y 12 DE OCTUBRE DE 2017

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS**
 - 3.1.1 MOLÉCULAS NUEVAS**
 - 3.1.2 MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**
 - 3.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**
 - 3.2.1 MOLÉCULAS NUEVAS**
 - 3.2.2 MOLÉCULAS COMPETIDORAS**
 - 3.2.3 RENOVACIONES**
 - 3.2.4 MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**
 - 3.2.8 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN**
 - 3.2.9 MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Jose Gilberto Orozco Díaz
Claudia Yaneth Niño Cordero
Johanna Andrea Garcia Cortes
Laura Angélica Pineda Velandia
Rosana Ramirez Pedreros
Ruth Libia Ospina Moreno
Francisco Javier Sierra Esteban

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

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 02 de 2017 SEMNNIMB se revisa y se aprueba.

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1.1 ZEVTERA®

Expediente : 20131150
Radicado : 2017106943
Fecha : 28/07/2017
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición: Cada vial contiene 500 mg de Ceftriaxona

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable

Indicaciones: Zevtera® está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos:

- Neumonía Nosocomial (NN), excluida la Neumonía Asociada a Ventilador (NAV).
- Neumonía Adquirida en Comunidad (NAC).

Deberán considerarse las recomendaciones oficiales sobre la utilización apropiada de los antibióticos.

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

Hipersensibilidad a los antibióticos de la clase cefalosporinas.
Hipersensibilidad inmediata y severa (por ejemplo, reacción anafiláctica) a cualquier otro tipo de antibiótico betalactámico (por ejemplo, penicilinas o carbapenémicos).

Precauciones y advertencias: Reacciones de hipersensibilidad
Como ocurre con todos los antibióticos betalactámicos, se han reportado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) serias y ocasionalmente fatales. En casos de reacciones de hipersensibilidad severas, deberá interrumpirse de forma inmediata el tratamiento con Zevtera e iniciarse las medidas de emergencia adecuadas.

Antes de iniciar el tratamiento, deberá determinarse si el paciente tiene antecedentes de reacciones de hipersensibilidad severas a Zevtera, otras cefalosporinas o a cualquier otro tipo de betalactámico.

Se debe tener precaución si Zevtera se administra a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad no severa a otros betalactámicos.

Administración por encima del rango de dosis recomendado
No existe ninguna experiencia clínica con dosis de Zevtera mayores a la recomendada de 500 mg administrados cada 8 horas.

Pacientes con trastornos de crisis epilépticas preexistentes
Las crisis epilépticas se han asociado con la utilización de Zevtera. Se presentan crisis epilépticas más frecuentemente en pacientes con trastornos de SNC/crisis

epilépticas preexistentes durante el tratamiento con Zevtera. Por tanto, se recomienda precaución cuando se trate a estos pacientes.

Diarrea asociada con clostridium difficile

Se ha reportado colitis asociada con antibióticos y colitis pseudomembranosa con la utilización de Zevtera y su severidad puede variar entre leve a potencialmente mortal. Este diagnóstico debe considerarse en pacientes con diarrea durante o posterior a la administración de Zevtera. La interrupción de la terapia con Zevtera y la administración del tratamiento específico para Clostridium difficile debe considerarse. Los medicamentos que inhiben la peristalsis no deberán administrarse.

Súper infección con organismos no sensibles

La utilización de Zevtera puede conllevar a sobreproliferación de organismos no sensibles, incluidos los hongos. Deberán tomarse las medidas apropiadas si se presenta súper infección durante la terapia.

Toxicidad renal en animales

En animales, se observó toxicidad renal reversible a altas dosis de Zevtera y se asoció con precipitación de material del medicamento en los túbulos distales. Aunque se desconoce la significancia de esta observación, se recomienda corregir la hipovolemia para mantener la diuresis normal en pacientes que están recibiendo Zevtera.

Precipitación con soluciones que contienen calcio

Puede presentarse precipitación cuando Zevtera se mezcla con soluciones que contienen calcio en la misma línea de administración intravenosa. Por tanto, Zevtera y las soluciones que contienen calcio, excepto la solución para inyección de Ringer Lactato no deben mezclarse o administrarse simultáneamente en la misma línea intravenosa.

Limitaciones de los datos clínicos

No existe experiencia con ceftobiprol en el tratamiento de la NN (excepto NAV) y NAC en pacientes positivos para VIH, pacientes con neutropenia, pacientes inmunocomprometidos y pacientes con mielosupresión. Se recomienda precaución cuando se trate a estos pacientes.

Pacientes con neumonía asociada con ventilador (NAV)

Zevtera no ha demostrado efectividad para el tratamiento de pacientes con NAV. No deberá iniciarse Zevtera en pacientes con NAV. Además, con base en un análisis post-hoc que muestra una tendencia en favor de ceftobiprol, se recomienda administrar con precaución Zevtera en pacientes con Neumonía Nosocomial (NN) que posteriormente requieren ventilación.

Eficacia clínica contra patógenos específicos

Sensibilidad a Enterobacteriaceae

Ceftobiprol, como otras cefalosporinas es sensible a hidrólisis que puede producirse por Enterobacteriaceae, incluidas muchas de las Betalactamasas de Espectro Extendido (BLES), carbapenemasas serinas, metalo-beta-lactamasas clase D (entre otras). Por lo tanto, se debe tener en cuenta la información sobre prevalencia de Enterobacteriaceae productora de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLES) cuando se seleccione Zevtera para el tratamiento.

Interferencia con exámenes serológicos

Examen de antiglobulina directa (prueba de Coombs) seroconversión y riesgo potencial de anemia hemolítica.

El desarrollo de un ensayo de antiglobulina directa positivo puede presentarse durante el tratamiento con una cefalosporina. En los estudios clínicos no existió evidencia de anemia hemolítica. Sin embargo, la posibilidad de que la anemia hemolítica pueda presentarse asociada con el tratamiento con Zevtera no puede descartarse. Los pacientes que experimentan anemia durante o después del tratamiento con Zevtera deben someterse a exámenes para descartar esta posibilidad.

Interferencia potencial con el examen de creatinina sérica

Se desconoce si ceftobiprol como algunas otras cefalosporinas interfiere con el ensayo de picrato alcalino para medir la creatinina sérica (reacción de Jaffé), que puede conllevar a mediciones erróneamente altas de creatinina. Durante el tratamiento con Zevtera se recomienda que se utilice un método enzimático para medir la creatinina sérica.

Interferencia potencial con el examen de glucosa en orina

Durante el tratamiento con Zevtera se recomienda que se utilice un método enzimático para detectar la glucosuria, debido a la interferencia potencial con exámenes que utilicen la técnica de reducción de cobre.

Este medicamento contiene aproximadamente 1,3 mmol (29 mg) de sodio por dosis, lo que deberá tenerse en cuenta por los pacientes que se encuentran bajo una dieta hiposódica

Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad

En los estudios clínicos terapéuticos, 1.668 pacientes recibieron Zevtera. Dentro de estos ensayos existió un total de 1.239 pacientes (696 pacientes con neumonía adquirida en comunidad y neumonía nosocomial, y 543 pacientes con infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos, ICPTB) que recibieron 500 mg 3

veces al día, 389 pacientes (ICPTB) que recibieron 500 mg 2 veces al día y 40 pacientes (ICPTB) que recibieron 750 mg 2 veces al día.

Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron en $\geq 3\%$ de los pacientes tratados con Zevtera fueron náuseas, vómito, diarrea, reacciones en el área de perfusión, hipersensibilidad (incluida urticaria), erupción prurítica e hipersensibilidad al medicamento) y disgeusia.

Las reacciones adversas menos frecuentemente reportadas, pero más serias, incluyeron trombocitopenia, agranulocitosis, anafilaxia, Clostridium difficile, colitis, convulsión, agitación (incluida ansiedad, ataques de pánico y pesadillas) e insuficiencia renal.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas durante el tratamiento y durante el seguimiento con frecuencias que corresponden a: 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 desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles):

Reacciones adversas en los estudios clínicos y los informes postcomercialización

Clasificación por Organos y Sistemas	Frecuencia: eventos adversos
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Frecuente: Infección fúngica (incluidas infecciones fúngicas, vulvovaginales, orales y cutáneas) Poco frecuentes: Colitis por <i>Clostridium difficile</i> **
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Poco frecuentes: Eosinofilia***, leucopenia, anemia, trombocitosis, trombocitopenia. Desconocida: Agranulocitosis*
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Frecuente: Hipersensibilidad (incluida urticaria, erupción prurítica e hipersensibilidad al medicamento). Poco frecuentes: Anafilaxia**
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Frecuente: Hiponatremia Poco frecuentes: Hipopotasemia
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Poco frecuentes: Insomnio, agitación (incluida ansiedad, ataques de pánico y pesadillas)
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuentes: Disgeusia, cefalea, mareo, somnolencia*** Desconocida: Convulsiones***
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</i>	Poco frecuentes: Disnea, dolor faringolaríngeo***, asma
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Frecuentes: Náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal, dispepsia.
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Frecuentes: Aumento de las enzimas hepáticas (incluidas AST, ALT, LDH y Fosfatasa alcalina)
<i>Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo</i>	Frecuentes: Erupción (incluidas macular, papulosa, maculopapulosa y erupción generalizada), prurito.
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</i>	Poco frecuentes: Espasmos musculares***
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Poco frecuentes: Insuficiencia renal
<i>Trastornos generales y condiciones en el área de administración</i>	Frecuentes: Reacciones en el sitio de perfusión. Poco frecuentes: Edema periférico
<i>Exploraciones complementarias</i>	Poco frecuentes: Aumento de los triglicéridos en sangre, aumento de la creatinina en sangre, aumento de la glucosa en sangre. Desconocida: Prueba directa de Coombs positiva (ver sección 4.4.)
* Con base en los informes postcomercialización. Debido a que estas reacciones fueron informes espontáneos postcomercialización, no es posible estimar de manera exacta su frecuencia, por tanto, se categorizan como de frecuencia desconocida. ** Ver sección 4.4. *** Observada únicamente en los estudios de ICPTB.	

Interacciones: Se han realizado estudios in vitro para estudiar posibles interacciones a nivel de las enzimas CYP. Sin embargo, como las concentraciones de ceftobiprol utilizadas en estos estudios estuvieron limitadas por la solubilidad, el potencial para interacciones medicamentosas con CYP no puede descartarse.

Los estudios in vitro mostraron que ceftobiprol inhibe OATP1B1 y OATP1B3 con IC50S de 67,6 μ M y 44,1 μ M, respectivamente. Zevtera puede aumentar las concentraciones de los medicamentos eliminados a través de OATP1B1 y OATP1B3, como por ejemplo las estatinas (pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina), gliburida y bosentan.

No se han realizado estudios de interacción clínica. Se recomienda precaución cuando Zevtera se administre con otros medicamentos con índice terapéutico estrecho

Vía de administración: Intravenosa (IV)

Dosificación y Grupo etario: La dosis recomendada de Zevtera es 500 mg administrados como perfusión intravenosa de 2 horas cada 8 horas.

Para NAC, puede considerarse el cambio a un antibiótico oral apropiado después de la finalización de al menos tres días de tratamiento con ceftobiprol medocarilo sódico intravenoso, dependiendo de la respuesta clínica del paciente.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Zevtera en niños menores de 18 años no se ha establecido aún. Zevtera no se recomienda para utilización en niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

Pacientes adultos mayores

No es necesario ningún ajuste de la dosis en pacientes adultos mayores, excepto en los casos de insuficiencia renal moderada a severa.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve (es decir, depuración de creatinina [CLCR] 50 a 80 mL/min), no es necesario ningún ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada (CLCR 30 a < 50 mL/min), la dosis recomendada de Zevtera es 500 mg administrados cada 12 horas como perfusión intravenosa de 2 horas. En los pacientes con insuficiencia renal severa (CLCR < 30 mL/min), la dosis recomendada de Zevtera es 250 mg administrados cada 12 horas como perfusión intravenosa de 2 horas.

Debido a los datos clínicos limitados y al aumento esperado de la exposición de Zevtera y su metabolito, Zevtera debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa.

Pacientes con enfermedad renal terminal que requieren diálisis

Ceftobiprol medocarilo sódico es hemodializable. La dosis recomendada para los pacientes con enfermedad renal terminal con o sin hemodiálisis intermitente es 250 mg una vez cada 24 horas.

Pacientes con depuración de creatinina > 150 mL/min

Al inicio del tratamiento el médico tratante debe evaluar la función renal del paciente con base en la depuración de creatinina expresada en mL/minuto.

En pacientes con depuración de creatinina supra normal (>150 mL/min), con base en las consideraciones farmacocinéticas/farmacodinámicas, se recomienda la prolongación de la duración de la perfusión a 4 horas.

Insuficiencia hepática

No existe ninguna experiencia en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, como ceftobiprol se somete a metabolismo hepático mínimo y se elimina principalmente por los riñones, no se considera necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

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 basado en Inserto internacional UK 19/05/2015
- Información para prescribir basado en Inserto internacional UK 19/05/2015

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 aclarar que si las fallas en buenas prácticas clínicas en el estudio clínico para la indicación en el tratamiento de los adultos con infecciones complicadas de la piel y los «tejidos blandos» situados debajo de la piel, se trasladan al estudio clínico 30982081-CAP-3001 presentado para la indicación solicitada.

Así mismo, la Sala solicita al interesado se especifique la estratificación de la eficacia con base en la severidad de los pacientes con Neumonía Adquirida en Comunidad (NAC).

Adicionalmente, la Sala no recomienda la protección de datos de acuerdo al Decreto 2085 de 2002 ya que el producto de la referencia es un antibiótico análogo de cefalosporinas.

Plan de gestión de riesgo:

Aclarar la información actualizada de seguridad en advertencias y precauciones realizadas al producto en Abril de 2017 en la agencia Canadiense e incluirlas en el PGR del producto presentado.

Precisar la población a la que se le aplicará la encuesta propuesta y el seguimiento plasmado en el plan de farmacovigilancia.

3.1.1.2 CRESEMBA®

Expediente : 20131147
Radicado : 2017106929
Fecha : 28/07/2017
Interesado : Biotoscana Farma S.A

Composición:

Cada vial contiene 200 mg de isavuconazol (como 372,6 mg de sulfato de isavuconazonio)

Cada cápsula contiene 100 mg de isavuconazol (como 186,3 mg de sulfato de isavuconazonio)

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para infusión intravenosa

Cápsula dura

Indicaciones: Cresemba está indicado en adultos para el tratamiento de

- Aspergilosis invasiva
- Mucormicosis en pacientes para los que la anfotericina B no es apropiada

Se deben tener en cuenta las recomendaciones de las guías oficiales para el uso adecuado de los medicamentos antifúngicos.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Administración junto con ketoconazol.
- Administración junto con altas-dosis de ritonavir (>200 mg cada 12 horas).
- Administración junto con potentes inductores de la CYP3A4/5 como rifampicina, rifabutina, carbamazepina, barbitúricos de acción prolongada (p. ej. fenobarbital), fenitoína y hierba de San Juan o con inductores moderados de la CYP3A4/5 como efavirenz, nafcilina y etravirina
- Pacientes con síndrome de QT corto familiar

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Se recomienda tener precaución al recetar isavuconazol a pacientes con hipersensibilidad a otros medicamentos antifúngicos azólicos. La hipersensibilidad al isavuconazol podría causar reacciones adversas como por ejemplo: hipotensión, insuficiencia respiratoria, disnea, erupción farmacológica, prurito y erupción cutánea.

Reacciones asociadas con la perfusión

Durante la administración intravenosa de isavuconazol, se notificaron reacciones asociadas con la perfusión que incluyen hipotensión, disnea, mareos, parestesia, náuseas y dolor de cabeza. Si se producen estas reacciones, se debe interrumpir la perfusión.

Reacciones adversas cutáneas graves

Durante el tratamiento con medicamentos antifúngicos azólicos, se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, como el síndrome Stevens-Johnson. Si un paciente desarrolla una reacción adversa cutánea grave, se debe suspender el tratamiento con Cresemba.

Cardiovascular

Acortamiento QT

Cresemba está contraindicado en pacientes con síndrome de QT corto familiar.

En un estudio sobre el síndrome de QT en sujetos humanos sanos, el isavuconazol acortó el intervalo QTc de manera dependiente de la concentración. Para la pauta posológica de 200 mg la diferencia de media por mínimos cuadrados (MMC) con el placebo fue de 13,1 ms 2 horas después de la administración de la dosis [IC del 90%: 17,1; 9,1 ms]. El aumento de la dosis a 600 mg dio lugar a una

diferencia entre el MMC y el placebo de 24,6 ms 2 horas después de la administración de la dosis [IC del 90%: 28,7; 20,4 ms].

Se recomienda tener precaución al recetar Cresemba a pacientes que están tomando otros medicamentos conocidos por disminuir el intervalo QT, como la rufinamida.

Transaminasas hepáticas elevadas

Se han notificado transaminasas hepáticas elevadas en los estudios clínicos. Rara vez es necesario interrumpir el tratamiento de Cresemba debido al aumento de los niveles de transaminasas hepáticas. Cuando esté indicado clínicamente, se debe considerar el control de las enzimas hepáticas.

Insuficiencia hepática grave

Cresemba no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C). No se recomienda el uso en estos pacientes a menos que el posible beneficio supere el riesgo. Se debe realizar un estrecho seguimiento de los pacientes para controlar la toxicidad potencial del fármaco.

Uso concomitante con otros medicamentos

Inhibidores de la CYP3A4/5

Ketoconazol está contraindicado. Para los inhibidores potentes de la CYP3A4 como lopinavir/ritonavir, se observó el doble de aumento en la exposición al isavuconazol. Para otros inhibidores potentes de la CYP3A4/5, cabe esperar un efecto menos pronunciado. No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA al administrarlo con inhibidores potentes de la CYP3A4/5, no obstante, se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas a los medicamentos pueden aumentar.

Inductores de la CYP3A4/5

La administración junto con inductores leves de la CYP3A4/5 como aprepitant, prednisona y pioglitazona puede causar una disminución de leve a moderada de los niveles en plasma de isavuconazol, y se debe evitar la administración junto con inductores leves de la CYP3A4/5 a menos que el posible beneficio supere el riesgo.

Sustratos de la CYP CYP3A4/5 incluyendo los inmunosupresores

El Isavuconazol se puede considerar un inhibidor moderado de la CYP3A4/5, y la exposición sistémica a medicamentos metabolizados por la CYP3A4 puede aumentar si se administra junto con CRESEMBA. El uso concomitante de CRESEMBA con sustratos de la CYP3A4 como los inmunosupresores tacrolimus, sirolimus o ciclosporina puede aumentar la exposición sistémica a estos

medicamentos. Puede que sea necesario realizar una monitorización terapéutica del medicamento y ajustar la dosis durante la administración conjunta.

Sustratos de la CYP2B6

El isavuconazol es un inductor de la CYP2B6. La exposición sistémica a los medicamentos metabolizados por la CYP2B6 puede disminuir al administrarse junto con CRESEMBA. Por lo tanto, se recomienda precaución al administrar junto con sustratos de la CYP2B6, especialmente medicamentos con un estrecho índice terapéutico, como ciclofosfamida, con CRESEMBA. El uso del sustrato de la CYP2B6 efavirenz con CRESEMBA está contraindicado debido a que efavirenz es un inductor moderado de la CYP3A4/5.

Sustratos de P-gp

Isavuconazol puede aumentar la exposición de los medicamentos que son sustratos de P-gp. Al administrar de forma concomitante con CRESEMBA, puede ser necesario ajustar la dosis de los medicamentos que son sustratos de P-gp, especialmente los medicamentos con un estrecho índice terapéutico, como digoxina, colchicina y dabigatrán etexilato.

Limitaciones sobre los datos clínicos

Los datos clínicos para isavuconazol en el tratamiento de mucormicosis están limitados a un estudio clínico prospectivo no controlado en 37 pacientes con mucormicosis probada o probable que recibieron isavuconazol como tratamiento primario, o porque otros tratamientos antifúngicos (anfotericina B) no son apropiados.

Para especies individuales de Mucorales, los datos sobre la eficacia clínica están muy limitados, a menudo a uno o dos pacientes. Los datos sobre la sensibilidad están disponibles solo en un pequeño subconjunto de casos. Estos datos indican que las concentraciones de isavuconazol necesarias para la inhibición in vitro son muy variables entre géneros y especies del orden de los Mucorales, y generalmente superiores a las concentraciones necesarias para inhibir las especies *Aspergillus*. Se debe tener en cuenta que para la mucormicosis, no existe ningún estudio de determinación de dosis, por lo que se administró a los pacientes la misma dosis de isavuconazol que se utilizó para el tratamiento de aspergilosis invasiva.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de Cresemba en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

Cresemba no se debe tomar durante el embarazo excepto en pacientes con infecciones por hongos graves o potencialmente mortales, a los que puede administrarse isavuconazol si los beneficios esperados superan los posibles riesgos para el feto.

Mujeres en edad fértil

Cresemba no está recomendado para el uso en mujeres en edad fértil que no utilicen ningún método anticonceptivo.

Lactancia

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que el isavuconazol/metabolitos se excretan en la leche.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes.

Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con CRESEMBA.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de isavuconazol en la fertilidad humana. Los estudios en animales no han demostrado alteraciones en la fertilidad en ratas macho o hembra

Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad

La frecuencia de las reacciones adversas que aparecen en la Tabla 2 está basada en datos recopilados a partir de 403 pacientes con infecciones fúngicas invasivas tratados con Cresemba en estudios de fase 3.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más frecuentes fueron pruebas bioquímicas hepáticas elevadas (7,9%), náuseas (7,4%), vómitos (5,5%), disnea (3,2%), dolor abdominal (2,7%), diarrea (2,7%), reacción en el lugar de inyección (2,2%), dolor de cabeza (2,0%), hipocalcemia (1,7%) y erupción cutánea (1,7%).

Las reacciones adversas que con frecuencia condujeron a suspender de forma permanente el tratamiento con CRESEMBA fueron estado de confusión (0,7%), insuficiencia renal aguda (0,7%), aumento de la bilirrubina en sangre (0,5%), convulsiones (0,5%), disnea (0,5%), epilepsia (0,5%), insuficiencia respiratoria (0,5%) y vómitos (0,5%).

Tabla de reacciones adversas

La siguiente tabla presenta las reacciones adversas con isavuconazol en el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas presentada según el sistema de clasificación de órganos y la frecuencia.

La frecuencia de las reacciones adversas se define de la siguiente manera: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); y poco frecuente (de $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$).

Dentro de cada grupo por frecuencias, las reacciones adversas se muestran en orden descendente de gravedad.

Resumen de las reacciones adversas según la clasificación de órganos del sistema de MedDRA y la frecuencia

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas a medicamentos
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco frecuentes	Neutropenia, trombocitopenia [^] , pancitopenia, leucopenia [^] , anemia [^]
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad [^]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Hipocalcemia, disminución del apetito
Poco frecuentes	Hipomagnesemia, hipoglucemia, hipoalbuminemia, malnutrición [^] ,
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Delirio ^{^#} ,
Poco frecuentes	Depresión, insomnio [^]
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Dolor de cabeza, somnolencia
Poco frecuentes	Convulsiones [^] , síncope, mareos, parestesia [^] , Encefalopatía, presíncope, neuropatía periférica, disgeusia
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos cardiacos	
Poco frecuentes	Fibrilación auricular, taquicardia, bradicardia, palpitaciones Aleteo auricular, QT del electrocardiograma acortado, taquicardia supraventricular, extrasístoles ventriculares, extrasístoles supraventriculares
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Tromboflebitis [^]
Poco frecuentes	Colapso circulatorio, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Disnea, [^] insuficiencia respiratoria aguda [^]
Poco frecuentes	Broncoespasmo, taquipnea, hemoptisis, epistaxis
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Vómitos, diarrea, náuseas, dolor abdominal [^] ,
Poco frecuentes	Dispepsia, estreñimiento, distensión abdominal
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Pruebas bioquímicas hepáticas elevadas ^{^#}
Poco frecuentes	Hepatomegalia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Erupción cutánea [^] , prurito
Poco frecuentes	Petequias, alopecia, erupción farmacológica, dermatitis [^]

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes	Dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Fallo renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Dolor torácico [^] , fatiga, reacción en el sitio de inyección [^]
Poco frecuentes	Edema periférico, [^] malestar general, astenia

[^] Indica que se ha producido la agrupación de términos adecuados preferidos en un concepto médico único.

Ver la siguiente sección Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

El delirio incluye reacciones de estado de confusión.

Las pruebas bioquímicas hepáticas elevadas incluyen acontecimientos de aumento de la alanina aminotransferasa, aumento del aspartato aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la bilirrubina en sangre, incremento del lactato deshidrogenasa en la sangre, aumento de la gamma-glutamil transferasa, aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal, hiperbilirrubinemia, prueba anómala de la función hepática y aumento de las transaminasas.

Efectos de laboratorio

En un estudio clínico de doble ciego, aleatorizado controlado con placebo que incluyó 516 pacientes con enfermedad fúngica invasiva causada por especies de *Aspergillus* y otros hongos filamentosos, se notificaron transaminasas hepáticas elevadas (alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa) más de 3 veces superior al Límite Superior de la Normalidad (LSN) al finalizar el tratamiento del estudio en el 4,4% de los pacientes que fueron tratados con CRESEMBA. Se desarrollaron elevaciones marcadas de las transaminasas hepáticas de más de 10 veces superior al Límite Superior de la Normalidad (ULN) en el 1,2% de pacientes que fueron tratados con isavuconazol

Interacciones: Posibles medicamentos que pueden afectar la farmacocinética del isavuconazol

El isavuconazol es un sustrato de la CYP3A4 y la CYP3A5 (ver sección 5.2). La administración conjunta de los medicamentos que son inhibidores de la CYP3A4 y/o la CYP3A5 puede aumentar las concentraciones en plasma del isavuconazol. La administración conjunta de los medicamentos que son inductores de la CYP3A4 y/o la CYP3A5 puede disminuir las concentraciones en plasma del isavuconazol.

Medicamentos que inhiben la CYP3A4/5

La administración conjunta de Cresemba con inhibidores potentes de la CYP3A4/5 como el ketoconazol está contraindicada, dado que este medicamento puede aumentar significativamente las concentraciones en plasma del isavuconazol.

Para los inhibidores potentes de la CYP3A4 como lopinavir/ritonavir, se observó el doble de aumento en la exposición al isavuconazol. Para otros inhibidores potentes de la CYP3A4 como la claritromicina, indinavir y saquinavir, cabe esperar un efecto menos pronunciado, basado en su potencia relativa. No es necesario ajustar la dosis de Cresemba al administrarlo junto con inhibidores potentes de la CYP3A4/5, no obstante, se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas a los medicamentos pueden aumentar.

No está garantizado el ajuste de la dosis para los inhibidores moderados o leves de la CYP3A4/5.

Medicamentos que inducen la CYP3A4/5

La administración conjunta de Cresemba con potentes inductores de la CYP3A4/5 como rifampicina, rifabutina, carbamazepina, barbitúricos de acción prolongada (p. ej. fenobarbital), fenitoína y hierba de San Juan o con inductores moderados de la CYP3A4/5 como efavirenz, nafcilina y etravirina está contraindicada, dado que estos medicamentos pueden disminuir significativamente las concentraciones en plasma del isavuconazol.

La administración junto con inductores leves de la CYP3A4/5 como aprepitant, prednisona y pioglitazona puede causar una disminución de leve a moderada de los niveles en plasma del isavuconazol, se debe evitar la administración junto con inductores leves de la CYP3A4/5 a menos que el posible beneficio supere el riesgo.

La administración junto con dosis altas de ritonavir (200 mg o más dos veces al día) está contraindicada, dado que el ritonavir a altas dosis puede inducir la CYP3A4/5 y disminuir las concentraciones en plasma del isavuconazol.

Posibilidad de que Cresemba afecte las exposiciones de otros medicamentos

Medicamentos metabolizados por la CYP3A4/5

El isavuconazol es un inhibidor moderados de la CYP3A4/5, la administración de CRESEMBA junto con medicamentos que son sustratos de la CYP3A4/5 puede causar un aumento de las concentraciones en plasma de estos medicamentos.

Medicamentos metabolizados por la CYP2B6

El isavuconazol es un inductor leve de la CYP2B6, la administración conjunta de Cresemba puede causar una disminución de las concentraciones en plasma de los sustratos de la CYP2B6.

Medicamentos transportados por el P-gp en el intestino

El isavuconazol es un inhibidor leve de la glucoproteína P (P-gp), la administración junto con Cresemba puede causar la disminución de las concentraciones en plasma de los sustratos de P-gp.

Medicamentos transportados por la BCRP

El isavuconazol es un inhibido in vitro de la BCRP, y las concentraciones en plasma de los sustratos de la BCRP pueden, por consiguiente, aumentar. Se debe proceder con precaución al administrar Cresemba de forma concomitante con los sustratos de la BCRP.

Medicamentos excretados por vía renal mediante proteínas de transporte

El isavuconazol es un inhibidor leve del transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2). La administración de Cresemba junto con medicamentos que son sustratos del OCT2 puede causar un aumento de las concentraciones en plasma de estos medicamentos.


Sustratos de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT)

El isavuconazol es un inhibidor leve de la UGT. La administración de Cresemba junto con medicamentos que son sustratos de la UGT puede causar un aumento leve de las concentraciones en plasma de estos medicamentos.

Tabla de interacción

Las interacciones entre el isavuconazol y los medicamentos administrados de forma conjunta aparecen en la siguiente Tabla (el aumento se indica así “↑”, la disminución se indica “↓”), ordenado por clase terapéutica. A menos que se indique lo contrario, los estudios detallados en la Tabla se han realizado con la dosis recomendada de Cresemba.

Interacciones

Medicamento administrado de forma conjunta por área terapéutica	Efectos en concentraciones de medicamento/ Cambio de media geométrica (%) en AUC, Cmax (Modo de acción)	Recomendación sobre la administración
Anticonvulsivos		

Carbamazepina, fenobarbital y fenitoína (inductores potentes de la CYP3A4/5)	Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir (la inducción de la CYP3A mediante carbamazepina, fenitoína y barbitúricos de acción prolongada como el fenobarbital).	La administración concomitante de CRESEMBA y carbamazepina, fenitoína y barbitúricos de acción prolongada como el fenobarbital está contraindicada.
Antibacterianos		
Rifampicina (Inductor potente de la CYP3A4/5)	Isavuconazol: AUC _{tau} : ↓ 90% C _{max} : ↓ 75% (Inducción de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de CRESEMBA y rifampicina está contraindicada.
Rifabutina (Inductor potente de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir significativamente. (Inducción de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de CRESEMBA y rifabutina está contraindicada.
Nafcilina (Inductor moderado de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir significativamente. (Inducción de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de CRESEMBA y nafcilina está contraindicada.
Claritromicina (Inhibidores potentes de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden aumentar. (Inhibición de la CYP3A4/5)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA, se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas del fármaco pueden aumentar
Antifúngicos		
Ketoconazol (Inhibidores potentes de la CYP3A4/5)	Isavuconazol: AUC _{tau} : ↑ 422% C _{max} : ↑ 9% (Inhibición de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de CRESEMBA y ketoconazol está contraindicada
Medicamentos a base de plantas		
Hierba de San Juan (Inductor potente de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir significativamente. (Inducción de la CYP3A4).	La administración concomitante de CRESEMBA y la hierba de San Juan está contraindicada
Inmunosupresores		
Ciclosporina, sirolimus, tacrolimus (Sustratos de la CYP3A4/5)	Ciclosporina: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 6% Sirolimus: AUC _{inf} : ↑ 84% C _{max} : ↑ 65% Tacrolimus: AUC _{inf} : ↑ 125% C _{max} : ↑ 42% (Inhibidor de la CYP3A4)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Ciclosporina, sirolimus, tacrolimus: si fuera necesario realizar un control de los niveles en plasma y del ajuste de la dosis apropiada.

Mofetil micofenolato (MMF) (Sustrato de la UGT)	Ácido micofenólico (MMF, metabolito activo): AUC _{inf} : ↑ 35% C _{max} : ↓ 11% (Inhibición de la UGT)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. MMF: se recomienda realizar un control de las toxicidades relacionadas con el MMF.
Prednisona (Sustrato de la CYP3A4)	Prednisolona (metabolito activo): AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↓ 4% (Inhibidor de la CYP3A4) Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir. (Inducción de la CYP3A4/5)	Se debe evitar la administración conjunta a menos que el posible beneficio supere el riesgo.
<i>Opioides</i>		
Opiáceos de acción corta (alfentanil, fentanil) (Sustrato de la CYP3A4/5)	No estudiado. Puede aumentar las concentraciones del opiáceo de acción corta. (Inhibición de la CYP3A4/5).	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Opiáceos de acción corta (alfentanil, fentanil): supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la toxicidad del fármaco y, si fuera necesario, la reducción de la dosis.
Metadona (Sustrato de la CYP3A4/5, 2B6 y 2C9)	S-metadona (isómero del opiáceo inactivo) AUC _{inf} : ↓ 35% C _{max} : ↑ 1% 40% de reducción en la semivida terminal R-metadona (isómero de opiáceo activo). AUC _{inf} : ↓ 10% C _{max} : ↑ 4% (Inducción de la CYP2B6)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Metadona: no es necesario ajustar la dosis.
<i>Antineoplásico</i>		
Alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina) (Sustratos de P-gp)	No estudiado. Las concentraciones del alcaloide de la vinca pueden aumentar. (Inhibición de P-gp)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Alcaloides de la vinca: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la toxicidad del fármaco y, si fuera necesario, la reducción de la dosis.
Ciclofosfamida (Sustrato de la CYP2B6)	No estudiado. Las concentraciones de ciclofosfamida pueden disminuir. (Inducción de la CYP2B6)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Ciclofosfamida: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la falta de eficacia y, si fuera necesario el aumento de la dosis.
Metotrexato (Sustrato de BCRP, OAT1, OAT3)	Metotrexato: AUC _{inf} : ↓ 3% C _{max} : ↓ 11% 7-hidroxi metabolito: AUC _{inf} : ↑ 29%	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Metotrexato: no es necesario ajustar la dosis.

	C_{max} : ↑ 15% (Mecanismo desconocido)	
Otros antineoplásicos (daunorubicina, doxorubicina, imatinib, irinotecán, lapatinib, mitoxantrona, topotecán) (Sustratos de la BCRP)	No estudiado. Las concentraciones de daunorubicina, doxorubicina, imatinib, irinotecán, lapatinib, mitoxantrona, topotecán pueden aumentar. (Inhibición de la BCRP)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Daunorubicina, doxorubicina, imatinib, irinotecán, lapatinib, mitoxantrona, topotecán: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la toxicidad del fármaco y, si fuera necesario, la reducción de la dosis.
Antieméticos		
Aprepitant (inductor leve de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir. (Inducción de la CYP3A4/5)	Se debe evitar la administración conjunta a menos que el posible beneficio supere el riesgo.
Antidiabéticos		
Metformina (Sustrato de OCT1, OCT2 y MATE1)	Metformina: AUC_{inf} : ↑ 52% C_{max} : ↑ 23% (Inhibición del OCT2)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Metformina: reducción de la dosis si fuera necesario.
Repaglinida (Sustrato de la CYP2C8 y del OATP1B1)	Repaglinida: AUC_{inf} : ↓ 8% C_{max} : ↓ 14%	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Repaglinida: no es necesario ajustar la dosis.
Anticoagulantes		
Dabigatrán etexilato (Sustrato de P-gp)	No estudiado. Las concentraciones de dabigatrán etexilato pueden aumentar. (Inhibición de P-gp).	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Dabigatrán etexilato tiene un estrecho índice terapéutico y se debe realizar un seguimiento y, si fuera necesario, la reducción de la dosis.
Warfarina (Sustrato de la CYP2C9)	S-warfarina AUC_{inf} : ↑ 11% C_{max} : ↓ 12% R-warfarina AUC_{inf} : ↑ 20% C_{max} : ↓ 7%	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Warfarina: no es necesario ajustar la dosis.
Medicamentos antirretrovirales		
Lopinavir 400 mg / Ritonavir 100 mg (Inhibidores y sustratos potentes de la CYP3A4/5)	Lopinavir: AUC_{tau} : ↓ 27% C_{max} : ↓ 23% $C_{min, ss}$: ↓ 16%a) Ritonavir: AUC_{tau} : ↓ 31% C_{max} : ↓ 33% (Mecanismo desconocido) Isavuconazol: AUC_{tau} : ↑ 96%	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA; se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas pueden aumentar. Lopinavir/ritonavir: no es necesario ajustar la dosis para lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg cada 12 horas, pero se debe supervisar cuidadosamente cualquier

	C_{max} : ↑ 74% (Inhibición de la CYP3A4/5)	incidencia sobre la falta de eficacia antivírica.
Ritonavir (a dosis de 200 mg cada 12 horas o más) (Inductor potente de la CYP3A4/5)	No estudiado. El ritonavir a dosis altas puede disminuir significativamente las concentraciones de isavuconazol. (Inducción de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de CRESEMBA y las dosis altas de ritonavir (200 mg cada 12 horas o más) está contraindicada
Efavirenz (Inductor moderado de la CYP3A4/5 y sustrato de la CYP2B6)	No estudiado. Las concentraciones de efavirenz pueden disminuir. (Inducción de la CYP2B6) Las concentraciones del fármaco isavuconazol pueden disminuir significativamente. (Inducción de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de CRESEMBA y efavirenz está contraindicada.
Etravirina (Inductor moderado de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir significativamente. (Inducción de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de CRESEMBA y etravirina está contraindicada.
Indinavir (Inhibidor y sustrato potentes de la CYP3A4/5)	Indinavir:b) AUC_{inf} : ↓ 36% C_{max} : ↓ 52% (Mecanismo desconocido) Las concentraciones de isavuconazol pueden aumentar. (Inhibición de la CYP3A4/5)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA; se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas pueden aumentar. Indinavir: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la falta de eficacia antivírica y, si fuera necesario, el aumento de la dosis.
Saquinavir (Inhibidor potente de la CYP3A4)	No estudiado. Las concentraciones de saquinavir pueden disminuir (como se observó con lopinavir/ritonavir) o aumentar (inhibición de la CYP3A4). Las concentraciones de isavuconazol pueden aumentar. (Inhibición de la CYP3A4/5).	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA, se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas del fármaco pueden aumentar. Saquinavir: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la toxicidad del fármaco y/o sobre la falta de eficacia antivírica y, si fuera necesario el ajuste de la dosis
Otros inhibidores de la proteasa (p. ej. amprenavir, nelfinavir) (Inhibidores y sustratos potentes o moderados de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones del inhibidor de proteasa pueden disminuir (como se observó con lopinavir/ritonavir) o aumentar. (Inhibidor de la CYP3A4) Las concentraciones de isavuconazol pueden aumentar. (Inhibición de la CYP3A4/5).	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Inhibidores de la proteasa: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la toxicidad del fármaco y/o sobre la falta de eficacia antivírica y, si fuera necesario el ajuste de la dosis.

Otro NNRTI (p. ej. delavirdina y nevirapina)

No estudiado.
Las concentraciones de NNRTI

No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA

(Inductores y sustratos de las CYP3A4/5 y 2B6)	pueden disminuir (inducción de la CYP2B6 mediante isavuconazol) o aumentar. (Inhibición de la CYP3A4/5)	NNRTI: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la toxicidad del fármaco y/o sobre la falta de eficacia antivirica y, si fuera necesario el ajuste de la dosis.
<i>Antiácidos</i>		
Esomeprazol (Sustrato y pH gástrico de la CYP2C19 ↑)	Isavuconazol: AUC _{tau} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 5%	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Esomeprazol: no es necesario ajustar la dosis.
Omeprazol (Sustrato y pH gástrico de la CYP2C19 ↑)	Omeprazol: AUC _{inf} : ↓ 11% C _{max} : ↓ 23%	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Omeprazol: no es necesario ajustar la dosis.
<i>Medicamentos hipoglucemiantes</i>		
Atorvastatina y otras estatinas (sustratos de la CYP3A4 p. ej., simvastatina, lovastatina, rosuvastatina) (Sustratos de la CYP3A4/5 y/o de la BCRP)	Atorvastatina: AUC _{inf} : ↑ 37% C _{max} : ↑ 3% No se estudiaron otras estatinas. Las concentraciones de estatinas pueden aumentar. (Inhibición de la CYP3A4/5 o la BCRP)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Basándose en los resultados con atorvastatina, no es necesario ajustar la dosis de estatina. Se recomienda hacer un seguimiento de control de las reacciones adversas típicas de las estatinas.
Pioglitazona (inductor leve de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir. (Inducción de la CYP3A4/5)	Se debe evitar la administración conjunta a menos que el posible beneficio supere el riesgo.
<i>Antiarrítmicos</i>		
Digoxina (Sustrato de P-gp)	Digoxina: AUC _{inf} : ↑ 25% C _{max} : ↑ 33% (Inhibición de P-gp)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Digoxina: Se deben controlar las concentraciones séricas de digoxina y se deben usar para el ajuste de la dosis de digoxina.
<i>Anticonceptivos orales</i>		
Etinilestradiol y noretisterona (Sustratos de la CYP3A4/5)	Etinilestradiol AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 14% Noretisterona AUC _{inf} : ↑ 16% C _{max} : ↑ 6%	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Etinilestradiol y noretisterona: no es necesario ajustar la dosis.
<i>Antitusivo</i>		
Dextrometorfano (Sustrato de la CYP2D6)	Dextrometorfano: AUC _{inf} : ↑ 18% C _{max} : ↑ 17% Dextroorfano (metabolito activo): AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 2%	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Dextrometorfano: no es necesario ajustar la dosis.
<i>Benzodiazepinas</i>		
Midazolam (Sustrato de la CYP3A4/5)	Midazolam oral: AUC _{inf} : ↑ 103%	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA.

CYP3A4/5)	C _{max} : ↑ 72% (Inhibidor de la CYP3A4)	Midazolam: se recomienda la supervisión cuidadosa de signos clínicos y síntomas y, si fuera necesario, la reducción de la dosis.
<i>Medicamento para el tratamiento de la gota</i>		
Colchicina (Sustrato de P-gp)	No estudiado. Las concentraciones de colchicina pueden aumentar. (Inhibición de P-gp)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. La colchicina tiene un estrecho índice terapéutico y se debe realizar un seguimiento y, si fuera necesario, la reducción de la dosis.
<i>Productos naturales</i>		
Cafeína (Sustrato de la CYP1A2)	Cafeína: AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 1%	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Cafeína: no es necesario ajustar la dosis.
<i>Ayudas para dejar de fumar</i>		
Bupropión (Sustrato de la CYP2B6)	Bupropión: AUC _{inf} : ↓ 42% C _{max} : ↓ 31% (Inducción de la CYP2B6)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Bupropión: aumento de la dosis si fuera necesario.

NNRTI, inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos; P-gp, P-glicoproteína.

a) % de reducción de la media de los valores de concentración mínima

b) Indinavir solo se estudió después de una dosis única de 400 mg de isavuconazol.

AUC_{inf} = área bajo la curva de concentraciones plasmáticas extrapolada al infinito desde el último tiempo de extracción disponible; AUC_{tau} = área bajo la curva de concentraciones plasmáticas durante el intervalo de 24 h en el estado estacionario; C_{max} = concentración plasmática máxima; C_{min,ss} = concentración mínima en el estado estacionario.

Vía de administración:

- Polvo liofilizado: Intravenosa (IV)

Cresemba se debe reconstituir y a continuación diluirse de nuevo a una concentración correspondiente a 0,8 mg/ml de isavuconazol antes de su administración por perfusión intravenosa a lo largo de un mínimo de 1 hora para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión. La perfusión se debe administrar a través de un equipo de perfusión con un filtro en línea con una membrana microporosa fabricada en polietersulfona (PES) y con un tamaño de poro de 0,2 µm a 1,2 µm. Cresemba solo se debe administrar como perfusión intravenosa.

- Cápsula dura: Oral

Cresemba capsulas puede tomarse con o sin comida.

Cresemba cápsulas se tragar entera. No debe masticar, machacar, disolver o abrir las cápsulas

Dosificación y Grupo etario: Dosis de carga

La dosis de carga recomendada es un vial después de su reconstitución y dilución (equivalente a 200 mg de isavuconazol) cada 8 horas durante las primeras 48 horas (6 administraciones en total).

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento recomendada es un vial después de su reconstitución y dilución (equivalente a 200 mg de isavuconazol) una vez al día, comenzando de 12 a 24 horas después de la última dosis de carga.

La duración del tratamiento se debe determinar mediante la respuesta clínica.

Para tratamientos de larga duración de más de 6 meses, se debe considerar seriamente la relación beneficio-riesgo.

Cambio a isavuconazol oral

Cresemba también está disponible en cápsulas duras que contienen 100 mg de isavuconazol, que equivalen a 186 mg de sulfato de isavuconazonio.

Dada su alta biodisponibilidad oral (98%), cuando clínicamente esté indicado, es adecuado el cambio entre la administración intravenosa y la oral.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario el ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada; sin embargo, la experiencia clínica en pacientes de edad avanzada es limitada.

Insuficiencia renal

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo a los pacientes con nefropatía terminal.

Insuficiencia hepática

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A y B).

Cresemba no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C). No se recomienda el uso en estos pacientes a menos que el **posible beneficio supere el riesgo**.

Población pediátrica

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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 polvo liofilizado versión 1, basado en inserto internacional EMA 2016
- Información para prescribir polvo liofilizado versión 1, basado en inserto internacional EMA 2016
- Inserto cápsulas versión 1, basado en inserto internacional EMA 2016
- Información para prescribir cápsulas versión 1, basado en inserto internacional EMA 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que para la indicación de mucormicosis el interesado debe allegar estudios clínicos adicionales comparativos con las terapias disponibles.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe aclarar cuáles fueron las bases para proponer el esquema posológico, porque en los estudios clínicos no hay precisión de la dosis.

Adicionalmente, la Sala considera que el producto de la referencia no se considera como nueva entidad química según el Decreto 2085 de 2002 ya que tiene una estructura funcional (farmacóforo) presente en el voriconazol.

En lo relacionado con el plan de gestión de riesgos la Sala solicita:

-Allegar material educativo para profesionales de la salud y pacientes que contemple los riesgos identificados para el producto.

-Diseñar programa de pacientes para monitorización de los riesgos identificados y potenciales.

-Allegar los respectivos informes post comercialización del producto (PSUR/PBRER) en los tiempos establecidos por ICH y la actualización del PGR de haber cambios en la información de seguridad del mismo.

3.1.1.3 LYNPARZA® 50 MG CÁPSULAS

Expediente : 20124752
Radicado : 2017036675 / 2017113946
Fecha : 10/08/2017
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.
Fabricante : Patheon Pharmaceuticals Inc

Composición: Cada Cápsula contiene 50mg de Olaparib

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Indicado como monoterapia de mantenimiento para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación BRCA (incluyendo trompa de Falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al olaparib o a cualquiera de los componentes del producto

Precauciones y advertencias:

Toxicidad hematológica

Las pacientes con toxicidad hematológica no deben iniciar tratamiento con Lynparza hasta que se hayan recuperado y presenten los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilos \leq CTCAE grado 1.

Se recomienda realizar pruebas iniciales, seguidas por monitoreo mensual, de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento, y periódicamente en lo sucesivo para monitorear cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento.

Si una paciente desarrolla toxicidad hematológica severa o dependencia de transfusión sanguínea, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar las pruebas hematológicas apropiadas. Si los parámetros sanguíneos permanecen clínicamente anormales después de 4 semanas de interrupción de la dosis de

Lynparza, se recomienda biopsia de la médula ósea y/o análisis citogenético sanguíneo.

Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda

Se ha reportado Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda en un número reducido de pacientes y algunos casos han sido fatales. En caso de confirmarse síndrome mielodisplásico y/o /leucemia mieloide aguda durante el tratamiento con Lynparza, se recomienda que la paciente sea tratada apropiadamente. Si se recomienda tratamiento adicional para el cáncer, se debe suspender Lynparza.

Neumonitis

Se ha reportado neumonitis en un número reducido de pacientes que estaban recibiendo olaparib y algunos reportes han sido fatales. Si las pacientes presentan síntomas respiratorios nuevos o empeoramiento de los mismos, tales como disnea, tos y fiebre, u ocurre una anomalía radiológica, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e investigar la causa lo más pronto posible. Si se confirma neumonitis, se debe suspender el tratamiento con Lynparza y tratar apropiadamente a la paciente.

Toxicidad embrifetal

Lynparza podría causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada. Lynparza no se debe tomar durante el embarazo. Si la paciente queda embarazada mientras está tomando este medicamento, se le debe informar sobre el riesgo potencial para el feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza, y durante un mes después de recibir la última dosis de Lynparza.

Lactancia materna

Se debe recomendar a las madres que estén lactando no hacerlo durante el tratamiento con olaparib y por un mes después de recibir la última dosis de olaparib.

Interacciones con otros productos medicinales

Se debe evitar la coadministración de olaparib con inductores o inhibidores potentes del CYP3A

Reacciones adversas:

Resumen general de las reacciones adversas medicamentosas

La monoterapia con Lynparza se ha asociado a hallazgos de laboratorio y/o diagnósticos clínicos por lo general de severidad leve o moderada (CTCAE 1 o 2) **y generalmente no requieren suspender el tratamiento**

Lista tabulada de reacciones medicamentosas adversas a partir de estudios clínicos

El perfil de seguridad se basa en datos combinados de 1248 pacientes tratadas con monoterapia con Lynparza en estudios clínicos, en la indicación terapéutica a la dosis recomendada.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos completados con pacientes que estaban recibiendo monoterapia con Lynparza, en los cuales se conocía la exposición del paciente. En la Tabla 1 están organizadas las Reacciones Medicamentosas Adversas según el Sistema de Clase Orgánica MedDRA (SOC) MedDRA y luego según el término preferido MedDRA. Dentro de cada SOC, los términos preferidos se organizan según la frecuencia decreciente y luego según la gravedad decreciente. Las frecuencias de ocurrencia de reacciones adversas se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Infrecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$); y muy raras ($< 1/10,000$) incluyendo informes aislados.

Tabla 1 Reacciones adversas medicamentosas durante los ensayos clínicos

MedDRA SOC	Término MedDRA	Descriptor Frecuencia (Todos los grados CTCAE)	CIOMS/ general	Frecuencia de CTCAE grado 3 y mayor
Trastornos sanguíneos y linfáticos	Anemia ^a	Muy frecuente		Muy frecuente
	Neutropenia ^a	Frecuente		Frecuente
	Trombocitopenia ^a	Frecuente		Frecuente
	Leucopenia ^a	Frecuente		Frecuente
	Linfopenia	Infrecuente		Infrecuente
Trastornos del sistema inmune	Rash ^a	Frecuente		-
	Hipersensibilidad ^a	Infrecuente		-
	Dermatitis ^a	Infrecuente		-

MedDRA SOC	Término MedDRA	Descriptor Frecuencia	CIOMS/ general (Todos los grados CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y mayor
Trastornos de metabolismo y nutrición	Apetito disminuido	Muy frecuente		Infrecuente
	Mareo	Muy frecuente		Infrecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente		Infrecuente
	Disgeusia	Muy frecuente		-
	Vómito	Muy frecuente		Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente		Frecuente
	Náuseas	Muy frecuente		Frecuente
	Dispepsia	Muy frecuente		-
	Estomatitis	Frecuente		Infrecuente
	Dolor abdominal alto	Frecuente		Infrecuente
Trastornos generales	Fatiga (incluyendo astenia)	Muy frecuente		Frecuente
Investigaciones	Aumento de la creatinina	Frecuente		Infrecuente
	Elevación del volumen corpuscular medio	Infrecuente		-

^a La anemia incluye PTs de anemia, hemoglobina disminuida, recuento de células sanguíneas rojas disminuido, y hematocrito disminuido; Neutropenia incluye PTs de neutropenia, granulocitopenia, recuento de granulocitos disminuido y recuento de neutrófilos disminuido, neutropenia febril y sepsis neutropénica; Trombocitopenia incluye PTs de trombocitopenia, recuento plaquetario disminuido y plaquetocrito disminuido; Leucopenia incluye PTs de leucopenia y recuento de células sanguíneas blancas disminuido; Rash incluye PTs de rash, rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash máculo-papular, rash papular, rash pruriginoso, rash exfoliativo y eritema generalizado; Hipersensibilidad incluye PTs de hipersensibilidad e hipersensibilidad medicamentosa; Dermatitis incluye PTs de dermatitis, dermatitis alérgica y dermatitis exfoliativa.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Toxicidad hematológica

La anemia y otras toxicidades hematológicas son generalmente de grado bajo (CTCAE grado 1 o 2); sin embargo, existen informes de CTCAE grado 3 y eventos de mayor grado. La anemia fue la reacción adversa más frecuente CTCAE grado > 3 reportada en estudios clínicos, con la primera aparición reportada generalmente

en los primeros 3 meses de tratamiento. Se ha demostrado una relación exposición-respuesta entre olaparib y las reducciones en la hemoglobina. En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios (reducciones) CTCAE grado ≥ 2 desde el nivel basal en la hemoglobina fue 20%, recuento absoluto de neutrófilos 15%, plaquetas 5%, linfocitos 30% y leucocitos 20% (todos los % son aproximados).

La incidencia de elevaciones en el volumen corpuscular medio desde bajo hasta normal en el nivel inicial, hasta por encima del límite superior normal fue aproximadamente 55%. Los niveles parecieron retornar a lo normal después de discontinuar el tratamiento y no parecieron tener ninguna consecuencia clínica.

Se recomienda el examen a nivel inicial, seguido por monitoreo mensual de los recuentos sanguíneos completos durante los primeros 12 meses de tratamiento, y periódicamente después de este tiempo para monitorear cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento, el cual puede requerir interrupción de la dosis o reducción y/o tratamiento adicional.

Otros hallazgos de laboratorio

En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios (elevaciones) CTCAE grado ≥ 2 desde el nivel inicial en la creatinina sanguínea fue aproximadamente 15%. Datos de un estudio doble-ciego placebo-controlado, mostraron un incremento promedio hasta de 23% desde el nivel inicial, que permaneció constante con el transcurso del tiempo y retornó al nivel inicial después de discontinuar el tratamiento, sin secuelas clínicas aparentes. 90% de pacientes tenían valores de creatinina de grado 0 CTCAE en el nivel inicial, y 10% tenía grado 1 CTCAE al inicio.

Náuseas y vómito

Generalmente, se reportaron náuseas muy precozmente, con la primera aparición dentro del primer mes de tratamiento con Lynparza en la mayoría de los pacientes. Se informó vómito tempranamente, con la primera aparición dentro de los primeros dos meses de tratamiento con Lynparza en la mayoría de pacientes. Se informó que tanto las náuseas como el vómito fueron intermitentes en la mayoría de los pacientes.

Interacciones:

Estudios clínicos de olaparib en combinación con otros agentes para el tratamiento del cáncer, incluyendo agentes lesivos para el DNA, indican una potencialización y prolongación de la toxicidad mielosupresora. La dosis recomendada de Lynparza en monoterapia no es apropiada para combinación con agentes mielosupresores para el tratamiento del cáncer.

Efecto de otros medicamentos sobre olaparib

Probablemente la eliminación de olaparib es independiente de la formulación; por consiguiente, se ha extrapolado la interacción medicamentosa de la tableta y los hallazgos de daño de órgano para informar el ajuste de la dosis de cápsula de Lynparza

Inhibidores de CYP3A potentes y moderados

Las CYP3A4/5 son las isoenzimas predominantemente responsables de la eliminación metabólica de olaparib. La coadministración de olaparib [formulación en tableta] con un inhibidor potente de CYP3A (itraconazol) aumentó 42% la C_{max} de olaparib e incrementó 170% el AUC. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de itraconazol, como también de otros inhibidores potentes de CYP3A, tales como, pero no limitados a telitromicina, claritromicina, inhibidores de proteasa reforzados con ritonavir o cobicistat, indinavir, saquinavir, nelfinavir, boceprevir y telaprevir con Lynparza.

El modelado farmacocinético fisiológicamente basado (PBPK) ha demostrado que los inhibidores moderados alterarán la eliminación de olaparib, y, por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP3A, tales como, pero no limitados a ciprofloxacina, eritromicina, diltiazem, fluconazol y verapamilo con Lynparza.

Si se deben coadministrar inhibidores de CYP3A potentes o moderados, es necesario reducir la dosis de Lynparza.

Tampoco se recomienda consumir jugo de toronja durante el tratamiento con Lynparza por cuanto es un inhibidor de CYP3A.

Inductores de CYP3A potentes y moderados

La coadministración de olaparib [formulación en tableta] con un inductor potente de CYP3A (rifampicina) redujo 71% la C_{max} de olaparib y 87% la AUC. Por consiguiente, es posible que los inductores de CYP3A pudieran disminuir sustancialmente la eficacia clínica de Lynparza, y por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de inductores potentes tales como, pero no limitados a fenitoína, rifabutina, rifampicina, rifapentina, carbamazepina, nevirapina, fenobarbital y St John's Wort (*Hypericum perforatum*) con Lynparza.

El modelado PBPK ha demostrado que los inductores moderados de CYP3A reducirán el AUC de olaparib aproximadamente 50%, y, por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de inductores moderados de CYP3A, tales como, pero no limitados a bosentan, efavirenz, etravirina, modafinil y nafcilina con Lynparza. Si se debe coadministrar un inductor moderado de CYP3A, el médico debe tener presente un potencial de disminución de la eficacia de Lynparza.

Efecto de olaparib sobre otros medicamentos

Interacciones con CYP

Se ha demostrado tanto la inducción como la inhibición de CYP3A4 in vitro, aunque simulaciones de PBPK y datos clínicos sugieren que el efecto neto de olaparib in vivo es inhibición débil de CYP3A. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se combinen sustratos sensibles a CYP3A o sustratos con un margen terapéutico estrecho (por ej., simvastatina, cisaprida, ciclosporina, alcaloides ergot, fentanil, pimozida, sirolimus, tacrolimus y quetiapina) con Lynparza. Se recomienda monitoreo clínico apropiado para pacientes que estén recibiendo sustratos de CYP3A con un margen terapéutico estrecho concomitantemente con Lynparza.

Se ha demostrado in vitro la inducción de CYP1A2 y 2B6, teniendo mayor probabilidad el CYP2B6 de ser inducido hasta una magnitud clínicamente relevante. Por consiguiente, al ser coadministrado, Lynparza puede reducir la exposición a sustratos de estas enzimas metabólicas.

Interacciones con transportador de medicamento

También se ha demostrado que olaparib es un inhibidor in vitro de OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 y MATE2K. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos, aunque no se puede excluir que Lynparza pueda incrementar la exposición a sustratos de OATP1B1 (por ej., bosentan, glibenclamida, repaglinida, estatinas y valsartán), OCT1 (por ej., metformina), OCT2 (por ej., creatinina sérica), OAT3 (por ej., furosemida y metotrexato), MATE1 (por ej., metformina y cisplatino) y MATE2K (por ej., metformina). En particular, se debe tener precaución si se administra Lynparza en combinación con cualquier estatina.

Interacciones con los alimentos

Se ha estudiado el efecto de los alimentos sobre olaparib. La coadministración con alimentos retardó la velocidad de absorción (T_{\max} se retardó unas 2 horas) e incrementó la magnitud de absorción de olaparib (el AUC aumentó aproximadamente 20%).

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Lynparza debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el uso de medicamentos para el tratamiento del cáncer.

Las pacientes deben tener confirmación de una mutación genética BRCA significan “(BReast CAncer gene) gen del cáncer de mama (línea germinal o

tumoral) antes de iniciar tratamiento con Lynparza. El estatus de mutación BRCA se debe determinar por medio de un laboratorio experimentado utilizando un método validado.

Dosificación en adultos

La dosis recomendada de Lynparza es 400 mg (ocho cápsulas de 50 mg) tomados dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 800 mg.

Lynparza se debe tomar con el estómago vacío (por lo menos una hora después de haber comido). Una vez se haya tomado Lynparza, es necesario abstenerse de comer durante 2 horas.

Se recomienda que el tratamiento se continúe hasta que la enfermedad subyacente progrese.

Omisión de dosis

Si una paciente omite una dosis de Lynparza, debe tomar la siguiente dosis a la hora programada.

Ajustes de la dosis

Para eventos adversos

El tratamiento puede ser interrumpido para manejar eventos adversos y se puede considerar la posibilidad de reducir la dosis.

Se recomienda reducir la dosis a 200 mg dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg).

Si se requiere una reducción adicional final, entonces se podría considerar la posibilidad de reducir a 100 mg dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg).

Coadministración con inhibidores de CYP3A

No se recomienda el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados de CYP3A y se debe considerar la posibilidad de usar agentes alternativos. Si se debe administrar un inhibidor potente de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 150 mg tomados dos veces al día (equivalente a una dosis diaria total de 300 mg). Si se debe administrar un inhibidor moderado de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 200 mg tomados dos veces al día (equivalente a una dosis diaria total de 400 mg).

Poblaciones especiales de pacientes

Niños o adolescentes: Lynparza no está indicado para uso en pacientes pediátricas, dado que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Lynparza en niños y adolescentes.

Ancianas (>65 años): No se requiere ajuste al iniciar la dosis en pacientes ancianas. Los datos clínicos en pacientes de 75 años de edad o mayores son limitados.

Daño renal: Para pacientes con daño renal moderado (depuración de creatinina 31 - 50 ml/min), la dosis recomendada de Lynparza es 300 mg dos veces al día (equivalente a una dosis diaria total de 600 mg). Lynparza no se recomienda para pacientes con daño renal severo o enfermedad renal terminal (depuración de creatinina ≤ 30 ml/min) dado que no existen datos en dichas pacientes. Lynparza se puede administrar a pacientes con daño renal leve (depuración de creatinina 51 - 80 ml/min) sin ajuste de la dosis.

Daño hepático: Lynparza se puede administrar a pacientes con daño hepático leve (Child-Pugh clasificación A) sin ajuste de la dosis. El uso de Lynparza no se recomienda para pacientes con daño hepático moderado o severo, puesto que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estas pacientes

Condición de venta:
Venta con fórmula médica
Uso Institucional

El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017009096 emitido mediante Acta No. 12 de 2017, numeral 3.1.1.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inseto Fuente Doc ID-003537493 Versión 1.0
- Información para prescribir Clave 1-2017. Fecha de preparación de la versión: Marzo 2017 Basado en CDS: 09 de Febrero de 2017

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora le informa al interesado que de acuerdo con el análisis global de la información presentada, no es posible soportar un balance riesgo beneficio favorable para la aprobación de la forma farmacéutica y

concentración solicitada teniendo en cuenta las diferencias, entre las formas farmacéuticas y concentraciones empleadas en el estudio clínico principal (tabletas) y la forma farmacéutica solicitada (cápsula).

Del mismo modo, a pesar de la información allegada, para la sala no es claro el comportamiento cinético del producto, dado que como lo informa el interesado, la presentación en tableta tiene una biodisponibilidad de 1.5 a 1.8 veces mayor comparada con la capsula, lo cual podría significar problemas de seguridad y eficacia, si no hay una explicación conocida al respecto.

Por todo lo anterior la Sala recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, lo anterior conlleva a que la sala no conceptúe sobre el plan de gestión de riesgos.

3.1.2. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.1.2.1 MINIRIN MELT 120 µg

Expediente : 19979333
Radicado : 2017110205
Fecha : 03/08/2017
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada liofilizado oral contiene 135mcg de Desmopresina Acetato equivalente a 120 µg de desmopresina.

Forma farmacéutica: Liofilizado oral

Indicaciones: Diabetes insípida central. Enuresis nocturna primaria. Tratamiento sintomático de la nocturia asociada con poliuria nocturna en adultos.

Contraindicaciones: Polidipsia habitual o psicogena (producción urinaria mayor de 40 ml/kg en 24 horas). Presencia o sospecha de insuficiencia cardiaca y otras condiciones que requieren tratamiento con diuréticos, insuficiencia renal moderada o severa (depuración de creatinina menor de 50 ml/min), síndrome de secreción inadecuada de ADH, hiponatremia establecida, hipersensibilidad a la desmopresina o a cualquiera de los excipientes.

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto Agosto/2010_Version 2
- Información para prescribir Agosto/2010_Version 2

Nuevas indicaciones:

Minirin® Melt está indicado para el tratamiento de la diabetes insípida central.

Minirin® Melt está indicado para el tratamiento de la enuresis nocturna primaria en pacientes (mayores a 5 años de edad) con valores normales de capacidad de concentración de la orina.

Minirin® Melt está indicado para el tratamiento sintomático de adultos con nocturia asociada con poliuria nocturna, es decir, asociada con una producción nocturna de orina que excede la capacidad vesical.

Nuevas contraindicaciones:

MINIRIN® Melt está contraindicado en casos de:

- Polidipsia habitual o psicogénica (resultante en una producción de orina mayor a 40 ml / kg / 24h)
- Antecedentes de insuficiencia cardíaca (conocida o sospechada) y otras condiciones que requieran del tratamiento con diuréticos
- Insuficiencia renal moderada a severa (aclaramiento - clearance - de creatinina por debajo de 50 ml / min)
- Hiponatremia conocida
- Síndrome de secreción inapropiada de ADH (SSIADH)
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias especiales:

Cuando se utiliza para las indicaciones de enuresis nocturna primaria y nocturia, la ingesta de fluidos debe limitarse al mínimo posible desde 1 hora antes de la administración y hasta 8 horas después. El tratamiento sin la concomitante reducción en la ingesta de fluidos puede conducir a la retención de agua y / o hiponatremia con los signos de alarma acompañantes (cefaleas, náuseas / vómitos, aumento de peso y, en casos severos, convulsiones). Debe instruirse cuidadosamente a los pacientes y, cuando aplicara, a sus cuidadores sobre la adherencia a la restricción de fluidos.

Debe considerarse la posibilidad de disfunción vesical severa y de obstrucción del tracto de salida antes del inicio del tratamiento.

Los pacientes ancianos y aquellos con niveles de sodio sérico en el límite inferior del rango normal pueden presentar un riesgo incrementado de hiponatremia. El tratamiento con desmopresina debe interrumpirse cuando se produzca alguna enfermedad intercurrente que se caracterice por un desequilibrio hidro- y / o electrolítico (tal como ser infecciones sistémicas, fiebre, gastroenteritis).

Deben tomarse precauciones en el caso de pacientes con riesgo de aumento de la presión intracraneal.

La desmopresina debe utilizarse con cuidado en el caso de pacientes con condiciones caracterizadas por un desequilibrio hidro- y / o electrolítico.

En el caso de tratamiento concomitante con medicamentos que se sabe inducen SSIADH (síndrome de secreción inadecuada de ADH), como ser antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, clorpromazina y carbamazepina, así como en el caso de tratamiento concomitante con AINE (antiinflamatorios no esteroideos) deben tomarse precauciones para evitar la hiponatremia, incluyendo prestar una cuidadosa atención a la restricción de fluidos y la realización de monitoreo frecuente del sodio sérico.

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

Nuevas indicaciones:

Minirin® Melt está indicado para el tratamiento de la diabetes insípida central. Minirin® Melt está indicado para el tratamiento de la enuresis nocturna primaria en pacientes (mayores a 6 años de edad) con valores normales de capacidad de concentración de la orina.

Minirin® Melt está indicado para el tratamiento sintomático de adultos con nocturia asociada con poliuria nocturna, es decir, asociada con una producción nocturna de orina que excede la capacidad vesical.

Nuevas contraindicaciones:

Minirin® Melt está contraindicado en casos de:

- Polidipsia habitual o psicogénica (resultante en una producción de orina mayor a 40 ml / kg / 24h)
- Antecedentes de insuficiencia cardíaca (conocida o sospechada) y otras condiciones que requieran del tratamiento con diuréticos
- Insuficiencia renal moderada a severa (aclaramiento - clearance - de creatinina por debajo de 50 ml / min)
- Hiponatremia conocida
- Síndrome de secreción inapropiada de ADH (SSIADH)
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias especiales:

Cuando se utiliza para las indicaciones de enuresis nocturna primaria y nocturia, la ingesta de fluidos debe limitarse al mínimo posible desde 1 hora antes de la administración y hasta 8 horas después. El tratamiento sin la concomitante reducción en la ingesta de fluidos puede conducir a la retención de agua y / o hiponatremia con los signos de alarma acompañantes (cefaleas, náuseas / vómitos, aumento de peso y, en casos severos, convulsiones). Debe instruirse cuidadosamente a los pacientes y, cuando aplicara, a sus cuidadores sobre la adherencia a la restricción de fluidos.

Precauciones:

Debe considerarse la posibilidad de disfunción vesical severa y de obstrucción del tracto de salida antes del inicio del tratamiento.

Los pacientes ancianos y aquellos con niveles de sodio sérico en el límite inferior del rango normal pueden presentar un riesgo incrementado de hiponatremia. El tratamiento con desmopresina debe interrumpirse cuando se produzca alguna enfermedad intercurrente que se caracterice por un desequilibrio hidro- y / o electrolítico (tal como ser infecciones sistémicas, fiebre, gastroenteritis).

Deben tomarse precauciones en el caso de pacientes con riesgo de aumento de la presión intracraneal.

La desmopresina debe utilizarse con cuidado en el caso de pacientes con condiciones caracterizadas por un desequilibrio hidro- y / o electrolítico.

En el caso de tratamiento concomitante con medicamentos que se sabe inducen SSIADH (síndrome de secreción inadecuada de ADH), como ser

antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, clorpromazina y carbamazepina, así como en el caso de tratamiento concomitante con AINE (antiinflamatorios no esteroideos) deben tomarse precauciones para evitar la hiponatremia, incluyendo prestar una cuidadosa atención a la restricción de fluidos y la realización de monitoreo frecuente del sodio sérico.

Inserto, Información para prescribir: la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir a la indicación del presente concepto.

Plan de gestión de riesgo: la Sala considera que el interesado debe allegar un plan de fortalecimiento al programa de farmacovigilancia teniendo en cuenta el número de reportes y la población objetivo.

**3.1.2.2 RIVOTRIL TABLETAS 2,0 mg
RIVOTRIL TABLETAS 0,5 mg
RIVOTRIL SOLUCIÓN Oral 2,5 mg/mL
RIVOTRIL AMPOLLAS GEMELAS 1mg/ 1 mL**

Expediente : 63502 / 63504 / 63503 / 54763
Radicado : 2017112357 / 2017112359 / 2017112363 / 2017112366
Fecha : 08/08/2017
Interesado : Productos Roche S.A

Composición:
Cada tableta contiene 2mg de Clonazepan
Cada tableta contiene 5mg de Clonazepan
Cada mL contiene 2.5mg de Clonazepan
Cada ampolla contiene 1mg de Clonazepan

Forma farmacéutica:
Tableta
Solución oral
Solución Inyectable

Indicaciones:

Tableta:
Anticonvulsivante y como alternativo o coadyuvante en el manejo de ataque de pánico y fobia social, como apoyo a las terapias de comportamiento. Trastorno de ansiedad generalizada.

Solución Oral:
Anticonvulsivante

Solución inyectable:
Anticonvulsivante.

Contraindicaciones:

Tableta:

Hipersensibilidad a las benzodiazepinas, miastenia grave, glaucoma, insuficiencia renal y hepática. Durante el tratamiento no deben consumirse bebidas alcohólicas. Puede producir somnolencia por lo tanto debe evitarse ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante. Embarazo y lactancia. Pacientes con antecedentes de depresión y/o intentos de suicidio deben ser monitoreados.

Solución Oral:

Hipersensibilidad al medicamento, miastenia grave, glaucoma, insuficiencia renal y hepática, lactancia. Puede producir somnolencia por lo tanto debe evitarse manejar vehículos y realizar actividades que requieran ánimo vigilante. No ingerir bebidas alcohólicas. Úsese con precaución en el embarazo.

Solución inyectable:

Miastenia grave, glaucoma, insuficiencia renal o hepática, puede producir somnolencia, por lo tanto debe evitarse vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante.

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Información para prescribir versión CDS 7.0 de Febrero de 2017

Nuevas indicaciones:

Epilepsia

Rivotril está indicado —principalmente como tratamiento complementario o en casos resistentes al tratamiento— en la mayoría de las formas de epilepsia, especialmente las crisis de ausencia, incluidas las crisis de ausencia atípicas; el síndrome de Lennox-Gastaut; y las crisis mioclónicas y atónicas. En lo que respecta a los espasmos infantiles (incluido el síndrome de West) y las crisis

tonicoclónicas, solo está indicado como tratamiento complementario o en casos resistentes al tratamiento.

Rivotril por vía i.v. ha demostrado ser eficaz para controlar diferentes tipos de estado de mal epiléptico.

Trastorno de pánico

Rivotril está indicado para tratar los trastornos de pánico (angustia), con o sin agorafobia.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Rivotril está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al clonazepam o a cualquiera de los excipientes del medicamento, y en pacientes con insuficiencia respiratoria grave o insuficiencia hepática grave, dado que las benzodiazepinas pueden provocar una encefalopatía hepática.

Los comprimidos y gotas de Rivotril están contraindicados en el tratamiento de trastornos de pánico en pacientes con antecedentes de apnea del sueño.

Las ampollas de Rivotril contienen alcohol bencílico. Se han notificado casos de deficiencias neuropsiquiátricas permanentes y de insuficiencia multiorgánica asociados al alcohol bencílico, por lo que se evitará la administración a neonatos, sobre todo a los prematuros.

Advertencias y precauciones

Advertencias y precauciones generales

Durante el tratamiento con clonazepam puede producirse cierta pérdida del efecto.

Insuficiencia hepática

Las benzodiazepinas pueden contribuir a desencadenar episodios de encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepática grave. Se debe actuar con especial cautela al administrar Rivotril a pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

SNC, psicosis y depresión

Rivotril debe usarse con suma precaución en pacientes con ataxia.

No se recomienda usar benzodiazepinas para el tratamiento primario de la enfermedad psicótica.

Es preciso vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de depresión o intentos de suicidio.

Miastenia grave

Como ocurre con cualquier sustancia que tenga efectos depresores del SNC o miorrelajantes, se debe tener sumo cuidado cuando se administre Rivotril a pacientes con miastenia grave.

Uso concomitante de alcohol o depresores del SNC

Se evitará usar simultáneamente Rivotril con alcohol o depresores del SNC, ya que este uso concomitante puede aumentar los efectos clínicos de Rivotril, incluidas posiblemente la sedación intensa, que puede dar lugar a un coma o a la muerte del paciente, y la depresión respiratoria o cardiovascular clínicamente importantes.

Rivotril debe usarse con suma precaución en caso de intoxicación aguda por alcohol o drogas.

Reacciones psiquiátricas y «paradójicas»

Cuando se utilizan benzodicepinas pueden producirse reacciones paradójicas como inquietud, agitación, irritabilidad, agresividad, ansiedad, delirio, ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, conducta inadecuada y otros efectos adversos conductuales. En tales casos se dejará de usar el medicamento. Es más probable que se produzcan reacciones paradójicas en los niños y los ancianos.

Amnesia

Puede producirse amnesia anterógrada al usar benzodicepinas en dosis terapéuticas; el riesgo aumenta con dosis mayores.

Apnea del sueño

No se recomienda usar benzodicepinas en pacientes con apnea del sueño, dados los posibles efectos aditivos en la depresión respiratoria. Así pues, no debe usarse Rivotril oral para el tratamiento del trastorno de pánico en pacientes con apnea del sueño. En un ataque de pánico agudo, solo se administrará Rivotril por vía parenteral si se vigila estrechamente al paciente. La apnea del sueño parece ser más frecuente en los pacientes con epilepsia, y debe considerarse la existencia de una relación entre la apnea del sueño, la aparición de crisis comiciales y la hipoxia poscrítica en vista de la sedación y la depresión respiratoria inducidas por las benzodicepinas. En consecuencia, Rivotril solo debe utilizarse en pacientes epilépticos con apnea del sueño cuando el beneficio esperado supere al riesgo.

Trastornos respiratorios

La dosis de Rivotril debe ajustarse cuidadosamente en función de las necesidades individuales en los pacientes con enfermedades respiratorias preexistentes (por ejemplo: enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

Epilepsia

La dosis de Rivotril debe ajustarse cuidadosamente en función de las necesidades individuales en los pacientes que siguen tratamiento con otros medicamentos de acción central o anticonvulsivos (antiepilépticos).

En los pacientes epilépticos, no se debe suspender bruscamente la administración de los anticonvulsivos, incluido Rivotril, ya que esto puede desencadenar un estado epiléptico. Cuando, según el criterio del médico, sea necesario reducir la dosis o retirar el tratamiento, se hará gradualmente.

Administración intravenosa

Durante la administración i.v., se debe escoger una vena de calibre suficiente, y la inyección se administrará muy lentamente, con monitorización continua del EEG, la respiración y la tensión arterial. Si la inyección es rápida o si el calibre de la vena es insuficiente, existe el riesgo de tromboflebitis, que a su vez puede dar lugar a una trombosis.

Intolerancia a la lactosa

No deben tomar este medicamento los pacientes que presenten raros problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de los lapones o malabsorción de glucosa o galactosa.

Porfiria

Rivotril debe utilizarse con cautela en los pacientes con porfiria, ya que podría tener un efecto porfirogénico.

Drogadicción y dependencia

Las benzodiazepinas pueden crear dependencia física y psicológica. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento; también es mayor cuando existen antecedentes de alcoholismo o drogadicción. Se han notificado casos de abuso en politoxicómanos. Rivotril debe usarse con suma precaución en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol, drogas o fármacos.

Una vez desarrollada dependencia física, la supresión brusca del tratamiento se acompaña de síntomas de abstinencia. Durante el tratamiento a largo plazo, síntomas de abstinencia pueden presentarse después de un prolongado periodo de uso, sobre todo con dosis elevadas o si la dosis diaria se reduce con rapidez o se retira de forma brusca. Los síntomas consisten en temblor, sudación, agitación, trastornos del sueño, ansiedad, cefalea, diarrea, mialgia, ansiedad extrema, tensión, inquietud, cambios del estado de ánimo, confusión, irritabilidad, y

convulsiones epilépticas, que pueden estar relacionadas con la enfermedad subyacente. En los casos graves pueden presentarse los síntomas siguientes: desrealización, despersonalización, hiperacusia, parestesias en las extremidades, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, alucinaciones. Dado que el riesgo de síntomas de abstinencia es mayor cuando el tratamiento se suspende de forma brusca, debe evitarse la retirada brusca del fármaco. El tratamiento -aunque haya sido de breve duración- se retirará siempre mediante la reducción gradual de la dosis diaria.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Aunque se administre de la forma indicada, el clonazepam puede enlentecer los reflejos en grado tal, que la capacidad de conducir vehículos o manejar maquinaria quede seriamente afectada. El alcohol agrava este efecto.

Así pues, deben evitarse la conducción de vehículos, el manejo de máquinas u otras actividades peligrosas durante el tratamiento con Rivotril, al menos durante los primeros días. La decisión última corresponde al médico, quien tendrá en cuenta la dosis administrada y la respuesta del paciente al tratamiento.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Rivotril puede administrarse simultáneamente con otros antiepilépticos (uno o varios). La probabilidad de interacciones farmacocinéticas con estos otros fármacos es baja. No obstante, la adición de un nuevo fármaco a la pauta terapéutica debe acompañarse de una cuidadosa valoración de la respuesta al tratamiento, pues aumenta el riesgo de efectos secundarios (por ejemplo: sedación, apatía). En un caso tal, ha de ajustarse la dosis de cada fármaco para conseguir el efecto deseado.

Interacciones farmacocinéticas

Los antiepilépticos fenitoína, fenobarbital, carbamacepina, lamotrigina y en menor grado, valproato [85] pueden incrementar el aclaramiento del clonazepam y dar lugar así a un descenso de la concentración plasmática de éste en hasta un 38 % durante la administración simultánea.

Rivotril puede influir en las concentraciones de fenitoína. Debido a la naturaleza bidireccional de la interacción clonazepam-fenitoína, se ha observado que las concentraciones de fenitoína no varían, aumentan o disminuyen cuando se administra junto con Rivotril, dependiendo de la dosis y de factores relacionados con el paciente.

Rivotril mismo no induce las enzimas responsables de su propio metabolismo. No se han identificado claramente las enzimas implicadas en el metabolismo de

Rivotril, pero entre ellas se encuentra el CYP3A4 [117]. Los inhibidores del CYP3A4 (por ejemplo: fluconazol) pueden alterar el metabolismo de Rivotril y dar lugar a concentraciones y efectos exagerados.

La sertralina (inductora débil del CYP3A4) [18] y la fluoxetina (inhibidora del CYP2D6) [19], inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, y el felbamato (inhibidor del CYP2C19 e inductor del CYP3A4) [101], un antiepiléptico, no afectan la farmacocinética del clonazepam cuando se administran concomitantemente.

Interacciones farmacodinámicas

La combinación de Rivotril y ácido valproico se ha asociado ocasionalmente a estado epiléptico de ausencias típicas.

Si Rivotril se coadministra con un depresor central, el alcohol inclusive, pueden intensificarse efectos secundarios como la sedación y la depresión cardiorrespiratoria.

El alcohol ha de evitarse en los pacientes tratados con Rivotril.

Véanse las advertencias acerca de otros depresores del SNC, incluido el alcohol, en 2.7 Sobredosis.

Si se decide combinar varios medicamentos de acción central, hay que ajustar la dosis de cada uno para conseguir el efecto deseado

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

Nuevas indicaciones:

Tabletas y solución oral,

Epilepsia

Rivotril está indicado —principalmente como tratamiento complementario o en casos resistentes al tratamiento— en la mayoría de las formas de epilepsia, especialmente las crisis de ausencia, incluidas las crisis de ausencia atípicas; el síndrome de Lennox-Gastaut; y las crisis mioclónicas y atónicas. En lo que respecta a los espasmos infantiles (incluido el síndrome de West) y las crisis tonicoclónicas, solo está indicado como tratamiento complementario o en casos resistentes al tratamiento.

Trastorno de pánico

Rivotril está indicado para tratar los trastornos de pánico (angustia), con o sin agorafobia como apoyo a las terapias de comportamiento. Mayores de 18 años

Solución inyectable:

Epilepsia

Rivotril está indicado —principalmente como tratamiento complementario o en casos resistentes al tratamiento— en la mayoría de las formas de epilepsia, especialmente las crisis de ausencia, incluidas las crisis de ausencia atípicas; el síndrome de Lennox-Gastaut; y las crisis mioclónicas y atónicas. En lo que respecta a los espasmos infantiles (incluido el síndrome de West) y las crisis tonicoclónicas, solo está indicado como tratamiento complementario o en casos resistentes al tratamiento.

Rivotril por vía i.v. ha demostrado ser eficaz para controlar diferentes tipos de estado de mal epiléptico.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Rivotril está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al clonazepam o a cualquiera de los excipientes del medicamento, y en pacientes con insuficiencia respiratoria grave o insuficiencia hepática grave, dado que las benzodiazepinas pueden provocar una encefalopatía hepática. Los comprimidos y gotas de Rivotril están contraindicados en el tratamiento de trastornos de pánico en pacientes con antecedentes de apnea del sueño.

Las ampollas de Rivotril contienen alcohol bencílico. Se han notificado casos de deficiencias neuropsiquiátricas permanentes y de insuficiencia multiorgánica asociados al alcohol bencílico, por lo que se evitará la administración a neonatos, sobre todo a los prematuros.

Advertencias y precauciones

Advertencias y precauciones generales

Durante el tratamiento con clonazepam puede producirse cierta pérdida del efecto.

Insuficiencia hepática

Las benzodicepinas pueden contribuir a desencadenar episodios de encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepática grave. Se debe actuar con especial cautela al administrar Rivotril a pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

SNC, psicosis y depresión

Rivotril debe usarse con suma precaución en pacientes con ataxia.

No se recomienda usar benzodicepinas para el tratamiento primario de la enfermedad psicótica.

Es preciso vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de depresión o intentos de suicidio.

Miastenia grave

Como ocurre con cualquier sustancia que tenga efectos depresores del SNC o miorrelajantes, se debe tener sumo cuidado cuando se administre Rivotril a pacientes con miastenia grave.

Uso concomitante de alcohol o depresores del SNC

Se evitará usar simultáneamente Rivotril con alcohol o depresores del SNC, ya que este uso concomitante puede aumentar los efectos clínicos de Rivotril, incluidas posiblemente la sedación intensa, que puede dar lugar a un coma o a la muerte del paciente, y la depresión respiratoria o cardiovascular clínicamente importantes.

Rivotril debe usarse con suma precaución en caso de intoxicación aguda por alcohol o drogas.

Reacciones psiquiátricas y «paradójicas»

Cuando se utilizan benzodicepinas pueden producirse reacciones paradójicas como inquietud, agitación, irritabilidad, agresividad, ansiedad, delirio, ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, conducta inadecuada y otros efectos adversos conductuales. En tales casos se dejará de usar el medicamento. Es más probable que se produzcan reacciones paradójicas en los niños y los ancianos.

Amnesia

Puede producirse amnesia anterógrada al usar benzodicepinas en dosis terapéuticas; el riesgo aumenta con dosis mayores.

Apnea del sueño

No se recomienda usar benzodiacepinas en pacientes con apnea del sueño, dados los posibles efectos aditivos en la depresión respiratoria. Así pues, no debe usarse Rivotril oral para el tratamiento del trastorno de pánico en pacientes con apnea del sueño. En un ataque de pánico agudo, solo se administrará Rivotril por vía parenteral si se vigila estrechamente al paciente. La apnea del sueño parece ser más frecuente en los pacientes con epilepsia, y debe considerarse la existencia de una relación entre la apnea del sueño, la aparición de crisis comiciales y la hipoxia poscrítica en vista de la sedación y la depresión respiratoria inducidas por las benzodiacepinas. En consecuencia, Rivotril solo debe utilizarse en pacientes epilépticos con apnea del sueño cuando el beneficio esperado supere al riesgo.

Trastornos respiratorios

La dosis de Rivotril debe ajustarse cuidadosamente en función de las necesidades individuales en los pacientes con enfermedades respiratorias preexistentes (por ejemplo: enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

Epilepsia

La dosis de Rivotril debe ajustarse cuidadosamente en función de las necesidades individuales en los pacientes que siguen tratamiento con otros medicamentos de acción central o anticonvulsivos (antiepilépticos).

En los pacientes epilépticos, no se debe suspender bruscamente la administración de los anticonvulsivos, incluido Rivotril, ya que esto puede desencadenar un estado epiléptico. Cuando, según el criterio del médico, sea necesario reducir la dosis o retirar el tratamiento, se hará gradualmente.

Administración intravenosa

Durante la administración i.v., se debe escoger una vena de calibre suficiente, y la inyección se administrará muy lentamente, con monitorización continua del EEG, la respiración y la tensión arterial. Si la inyección es rápida o si el calibre de la vena es insuficiente, existe el riesgo de tromboflebitis, que a su vez puede dar lugar a una trombosis.

Intolerancia a la lactosa

No deben tomar este medicamento los pacientes que presenten raros problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de los lapones o malabsorción de glucosa o galactosa.

Porfiria

Rivotril debe utilizarse con cautela en los pacientes con porfiria, ya que podría tener un efecto porfirogénico.

Drogadicción y dependencia

Las benzodicepinas pueden crear dependencia física y psicológica. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento; también es mayor cuando existen antecedentes de alcoholismo o drogadicción. Se han notificado casos de abuso en politoxicómanos. Rivotril debe usarse con suma precaución en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol, drogas o fármacos.

Una vez desarrollada dependencia física, la supresión brusca del tratamiento se acompaña de síntomas de abstinencia. Durante el tratamiento a largo plazo, síntomas de abstinencia pueden presentarse después de un prolongado periodo de uso, sobre todo con dosis elevadas o si la dosis diaria se reduce con rapidez o se retira de forma brusca. Los síntomas consisten en temblor, sudación, agitación, trastornos del sueño, ansiedad, cefalea, diarrea, mialgia, ansiedad extrema, tensión, inquietud, cambios del estado de ánimo, confusión, irritabilidad y convulsiones epilépticas, que pueden estar relacionadas con la enfermedad subyacente. En los casos graves pueden presentarse los síntomas siguientes: desrealización, despersonalización, hiperacusia, parestesias en las extremidades, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, alucinaciones. Dado que el riesgo de síntomas de abstinencia es mayor cuando el tratamiento se suspende de forma brusca, debe evitarse la retirada brusca del fármaco. El tratamiento -aunque haya sido de breve duración- se retirará siempre mediante la reducción gradual de la dosis diaria.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Aunque se administre de la forma indicada, el clonazepam puede enlentecer los reflejos en grado tal, que la capacidad de conducir vehículos o manejar maquinaria quede seriamente afectada. El alcohol agrava este efecto.

Así pues, deben evitarse la conducción de vehículos, el manejo de máquinas u otras actividades peligrosas durante el tratamiento con Rivotril, al menos durante los primeros días. La decisión última corresponde al médico, quien tendrá en cuenta la dosis administrada y la respuesta del paciente al tratamiento.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Rivotril puede administrarse simultáneamente con otros antiepilépticos (uno o varios). La probabilidad de interacciones farmacocinéticas con estos otros fármacos es baja. No obstante, la adición de un nuevo fármaco a la pauta terapéutica debe acompañarse de una cuidadosa valoración de la respuesta al tratamiento, pues aumenta el riesgo de efectos secundarios (por ejemplo,

sedación, apatía). En un caso tal, ha de ajustarse la dosis de cada fármaco para conseguir el efecto deseado.

Interacciones farmacocinéticas

Los antiepilépticos fenitoína, fenobarbital, carbamacepina, lamotrigina y en menor grado, valproato [85] pueden incrementar el aclaramiento del clonazepam y dar lugar así a un descenso de la concentración plasmática de éste en hasta un 38 % durante la administración simultánea.

Rivotril puede influir en las concentraciones de fenitoína. Debido a la naturaleza bidireccional de la interacción clonazepam-fenitoína, se ha observado que las concentraciones de fenitoína no varían, aumentan o disminuyen cuando se administra junto con Rivotril, dependiendo de la dosis y de factores relacionados con el paciente.

Rivotril mismo no induce las enzimas responsables de su propio metabolismo. No se han identificado claramente las enzimas implicadas en el metabolismo de Rivotril, pero entre ellas se encuentra el CYP3A4 [117]. Los inhibidores del CYP3A4 (por ejemplo: fluconazol) pueden alterar el metabolismo de Rivotril y dar lugar a concentraciones y efectos exagerados. La sertralina (inductora débil del CYP3A4) [18] y la fluoxetina (inhibidora del CYP2D6) [19], inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, y el felbamato (inhibidor del CYP2C19 e inductor del CYP3A4) [101], un antiepiléptico, no afectan la farmacocinética del clonazepam cuando se administran concomitantemente.

Interacciones farmacodinámicas

La combinación de Rivotril y ácido valproico se ha asociado ocasionalmente a estado epiléptico de ausencias típicas.

Si Rivotril se coadministra con un depresor central, el alcohol inclusive, pueden intensificarse efectos secundarios como la sedación y la depresión cardiorrespiratoria.

El alcohol ha de evitarse en los pacientes tratados con Rivotril. Véanse las advertencias acerca de otros depresores del SNC, incluido el alcohol, en 2.7 Sobredosis.

Si se decide combinar varios medicamentos de acción central, hay que ajustar la dosis de cada uno para conseguir el efecto deseado

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar la información para prescribir al presente concepto.

**3.1.2.3 JARDIANCE DUO® 5 mg/850 mg
JARDIANCE DUO® 12,5 mg/850 mg
JARDIANCE DUO® 5 mg/1000 mg
JARDIANCE DUO® 12,5 mg/1000 mg**

Expediente : 20081680 / 20101206 / 20101181 / 20101182
Radicado : 2017105137 / 2017105138 / 2017105139 / 2017105142
Fecha : 26/07/2017
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 5mg de Empagliflozina + 850mg de Metformina clorhidrato

Cada tableta recubierta contiene 12.5mg de Empagliflozina + 850mg de Metformina clorhidrato

Cada tableta recubierta contiene 5mg de Empagliflozina + 1000mg de Metformina clorhidrato

Cada tableta recubierta contiene 12.5mg de Empagliflozina + 1000mg de Metformina clorhidrato

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Jardiance duo® está indicado como tratamiento complementario de un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 - en los que no se logra un control adecuado con metformina - en los que no se logra un control adecuado con metformina en combinación con otros hipoglucemiantes, incluida la insulina - que ya están recibiendo tratamiento con empagliflozina y metformina coadministradas como comprimidos con cada fármaco por separado

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos empagliflozina y/o metformina, o a cualquiera de los excipientes
- Cetoacidosis diabética
- Precoma diabético - insuficiencia renal o disfunción renal (depuración de creatinina < 60 ml/min)
- Cuadros agudos con el potencial de alterar la función renal, como ser: deshidratación, infección severa, shock, administración intravascular de medios de contraste yodados -afección aguda o crónica que podría provocar hipoxia de

tejidos, como ser: insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock precauciones: acidosis láctica: la acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero seria (con elevada tasa de mortalidad si no se trata rápidamente) que puede producirse como consecuencia de la acumulación de clorhidrato de metformina. Los casos de acidosis láctica informados en pacientes tratados con clorhidrato de metformina se han producido principalmente en pacientes diabéticos con un grado importante de insuficiencia renal. La incidencia de acidosis láctica puede, y debe, reducirse tomando en consideración también otros factores de riesgo asociados, como un control deficiente de la diabetes, cetosis, ayuno prolongado, ingesta excesiva de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier trastorno asociado con hipoxia. Diagnóstico: el riesgo de acidosis láctica debe ser tomado en consideración en el caso de observarse signos inespecíficos tales como calambres musculares en combinación con trastornos digestivos como dolor abdominal y astenia severa. La acidosis láctica se caracteriza por una disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia, seguidos de coma. Los parámetros diagnósticos de laboratorio son descenso de los valores de pH sanguíneo, niveles plasmáticos de lactato superiores a 5 mmol/l y aumento del anión gap y del cociente lactato/piruvato. Ante una sospecha de acidosis metabólica, debe suspenderse el tratamiento y debe procederse a la hospitalización sin demora del paciente. Función renal: dado que el clorhidrato de metformina es excretado por los riñones, es necesario determinar los niveles de creatinina sérica antes de iniciar el tratamiento, y posteriormente a intervalos regulares durante el mismo:

- Como mínimo una vez al año en los pacientes con función renal normal
- Como mínimo entre dos y cuatro veces al año en los pacientes con valores de creatinina sérica ubicados en el límite superior del rango normal y en los pacientes de edad avanzada el deterioro de la función renal en los pacientes de edad avanzada es frecuente y asintomático. Debe tenerse especial precaución en los casos en que podría producirse un deterioro de la función renal, por ejemplo, al iniciar un tratamiento antihipertensivo o un tratamiento diurético, y al iniciar una terapia con un antiinflamatorio no esteroide. Pacientes de edad avanzada: los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un riesgo incrementado de depleción de volumen; por lo tanto, jardiance duo debe prescribirse con precaución en estos pacientes. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad o más es limitada. No se recomienda el inicio del tratamiento en dicha población. En vista de que la metformina se excreta por vía renal, y los pacientes de edad avanzada tienen una tendencia hacia un deterioro de la función renal, debe efectuarse un control periódico de la función renal en los pacientes de edad avanzada que reciban tratamiento con jardiance duo. Uso en pacientes con riesgo de depleción de volumen: sobre la base del modo de acción de los inhibidores de la α -glucosidasa, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria terapéutica puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo

tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, como ser pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad o más. En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. Ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. Ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporaria del tratamiento hasta que se corrija la pérdida de líquidos. Infecciones de las vías urinarias: la frecuencia general de infecciones de las vías urinarias informada como un evento adverso fue más alta en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg más metformina en comparación con la observada en el caso de los pacientes tratados con placebo más metformina o empagliflozina 25 mg más metformina. Las infecciones de las vías urinarias complicadas (p. Ej., pielonefritis o urosepticemia) se produjeron con una frecuencia similar en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con aquellos que recibieron placebo. No obstante ello, debe considerarse la interrupción temporaria del tratamiento en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias. Administración de un medio de contraste yodado: dado que la administración intravascular de materiales de contraste yodados en los estudios radiológicos puede conducir a una insuficiencia renal, el tratamiento debe suspenderse con anterioridad a estas pruebas, o al momento de su realización, y deben dejarse transcurrir 48 horas antes de reanudarlo, únicamente después de que se haya reevaluado la función normal y se haya comprobado que la misma es normal. Cirugía: debido al componente metformina de este producto, jardiance duo debe suspenderse 48 horas antes de la realización de una cirugía programada con anestesia general, raquídea o peridural. El tratamiento podrá reiniciarse luego de que haya transcurrido un mínimo de 48 horas desde la cirugía o la reanudación de la alimentación por boca, y únicamente tras haber constatado que la función renal sea normal. Advertencias: generalidades: jardiance duo no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1. Embarazo: los datos que existen sobre el uso de jardiance duo o de sus componentes individuales en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios preclínicos realizados con empagliflozina sola no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que se refiere a la toxicidad para la reproducción. Los estudios en animales efectuados con la combinación de empagliflozina y metformina o con metformina sola han indicado toxicidad reproductiva para el caso de las dosis altas de metformina únicamente. Como medida precautoria, se recomienda evitar el uso de jardiance duo durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Lactancia: la metformina se excreta en la leche materna en los seres humanos. No se observó ningún efecto adverso en los neonatos/lactantes alimentados con leche materna. Se desconoce si la empagliflozina se excreta en la leche humana.

Los datos preclínicos disponibles obtenidos en animales han indicado la excreción de empagliflozina en la leche. No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes humanos. Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con jardiance duo. Fertilidad: no se han llevado a cabo estudios sobre el efecto de jardiance duo o sus componentes individuales sobre la fertilidad en los seres humanos los estudios en animales efectuados con los componentes individuales no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que a la fertilidad se refiere.

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión 20170424-CV
- Información para prescribir versión 0289-10 del 24 de abril de 2017

Nuevas indicaciones:

Jardiance Duo[®] está indicado como tratamiento complementario a un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2:

- Cuando el tratamiento con empagliflozina y metformina resulta adecuado
- En los que no se logra un control adecuado con metformina o empagliflozina solas
- En los que no se logra un control adecuado con empagliflozina o metformina en combinación con otros hipoglucemiantes, incluida la insulina
- Que ya están recibiendo tratamiento con empagliflozina y metformina coadministradas como comprimidos con cada fármaco por separado

La empagliflozina está indicada en adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida para reducir el riesgo de muerte cardiovascular.

Para evitar la muerte cardiovascular, la empagliflozina debe acompañarse de otras medidas que reduzcan el riesgo cardiovascular, siguiendo el tratamiento protocolar actual.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos empagliflozina y/o metformina, o a cualquiera de los excipientes.
- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
- Precoma diabético
- Insuficiencia renal grave (CrCl <30 ml/min o TFGe <30 ml/min/1,73m²), debido al componente metformina.
- Cuadros agudos con el potencial de alterar la función renal, como: deshidratación, infección grave, shock, administración intravascular de medios de contraste yodados.
- Afección que pueda provocar hipoxia tisular (especialmente afección aguda o empeoramiento de afección crónica), como: insuficiencia cardíaca descompensada, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock
- Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.

Precauciones y advertencias:

Generalidades

Jardiance Duo no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1.

Cetoacidosis diabética

Se han informado casos de cetoacidosis diabética (CAD), una afección seria potencialmente mortal que requiere hospitalización urgente, en pacientes tratados con empagliflozina, incluidos casos mortales. En varios de los casos informados, la afección se presentó de manera atípica con un aumento apenas moderado de los valores de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl).

Debe considerarse el riesgo de cetoacidosis diabética en caso de síntomas inespecíficos, tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad para respirar, confusión, fatiga inusual o somnolencia.

Si se presentan estos síntomas, se debe evaluar de inmediato a los pacientes para descartar la presencia de cetoacidosis, independientemente del nivel de glucosa en sangre. En caso de sospecha de cetoacidosis, se debe interrumpir el uso de JARDIANCE DUO, evaluar al paciente e iniciar el tratamiento de inmediato.

Los pacientes que pueden presentar mayor riesgo de padecer cetoacidosis mientras toman Jardiance Duo son aquellos que siguen una dieta muy baja en **carbohidratos** (dado que la combinación puede incrementar más la producción de cuerpos cetónicos), pacientes con una enfermedad aguda, trastornos pancreáticos,

que sugieren una deficiencia de insulina (p. ej., diabetes tipo 1, antecedentes de pancreatitis o una cirugía pancreática), reducción de las dosis de insulina (incluida la falla de la bomba de insulina), consumo excesivo de alcohol, deshidratación grave, y pacientes con antecedentes de cetoacidosis. Jardiance Duo se debe usar con precaución en estos pacientes. Se debe tener precaución al reducir la dosis de insulina. En los pacientes tratados con Jardiance Duo, considere un monitoreo en busca de cetoacidosis y la interrupción temporal de Jardiance Duo en situaciones clínicas que se sabe predisponen a la enfermedad (p. ej., un ayuno prolongado debido a una enfermedad aguda o una cirugía).

Acidosis láctica

La acidosis láctica, una complicación metabólica muy rara, pero seria, se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), la metformina se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar a un profesional sanitario.

El uso de medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINEs) se debe iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina.

Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son la ingesta excesiva de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier trastorno asociado con hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Se debe informar a los pacientes y/o a las personas que los cuidan acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata.

Los parámetros diagnósticos de laboratorio son descenso de los valores de pH sanguíneo (<7,35), aumento de los niveles plasmáticos de lactato (>5 mmol/l) y aumento del anión gap y del cociente lactato/piruvato.

Administración de un medio de contraste yodado

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. La administración de metformina se debe interrumpir con anterioridad al procedimiento de diagnóstico por imágenes, o al momento de su realización, y deben dejarse transcurrir como mínimo 48 horas antes de reanudarlo, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Función renal

Debido al mecanismo de acción, la eficacia de la empagliflozina depende de la función renal.

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces, véase la sección Posología. Jardiance Duo está contraindicado en pacientes con TFG <30 ml/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal, véase la sección Contraindicaciones.

Función cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un mayor riesgo de padecer hipoxia e insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, puede utilizarse Jardiance Duo con un control periódico de la función cardíaca y la función renal.

En pacientes con insuficiencia cardíaca inestable y aguda, el uso de JARDIANCE DUO está contraindicado debido al componente de la metformina.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un riesgo incrementado de depleción de volumen, por lo tanto, Jardiance Duo debe prescribirse con precaución en estos pacientes. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad o más es limitada. No se recomienda el inicio del tratamiento en dicha población.

En vista de que la metformina se excreta por vía renal y los pacientes de edad avanzada tienen una tendencia hacia un deterioro de la función renal, debe efectuarse un control periódico de la función renal en los pacientes de edad avanzada que reciban tratamiento con Jardiance Duo.

Uso en pacientes con riesgo de depleción de volumen

Sobre la base del modo de acción de los inhibidores del SGLT-2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria terapéutica puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los

pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, tal como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad o más.

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con Jardiance Duo hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

Infecciones de las vías urinarias

En los estudios combinados, doble ciego, comparativos con placebo, de 18 a 24 semanas de duración, la frecuencia general de infecciones de las vías urinarias informada como un evento adverso fue más alta en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg más metformina en comparación con la observada en el caso de los pacientes tratados con placebo más metformina o empagliflozina 25 mg más metformina.

Las infecciones complicadas de las vías urinarias (incluidas las infecciones serias de las vías urinarias, pielonefritis o urosepsis) se produjeron con una frecuencia similar en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con aquellos que recibieron placebo. Sin embargo, debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

Cirugía

Jardiance Duo debe interrumpirse en el momento de la realización de una cirugía con anestesia general, raquídea o epidural. El tratamiento podrá reiniciarse luego de que haya transcurrido un mínimo de 48 horas desde la cirugía o la reanudación de la alimentación oral, y siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar los estudios que soporten la modificación de las indicaciones propuestas dado que la información de soporte se refiere al uso solo de Empagliflozina y no de la asociación de la referencia.

Adicionalmente, la Sala no recomienda aprobar la contraindicación de insuficiencia renal o disfunción renal (CrCl <30 ml/min o TFGe <30 ml/min/1,73m²), maxime teniendo en cuenta el riesgo adicional de acidosis láctica del principio activo metformina.

3.1.2.4 ONICIT[®] SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19956714
Radicado : 2016167301 / 2017103650
Fecha : 24/07/2017
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada vial contiene 0.05mL de Palonosetrón Clorhidrato equivalente a Palonosetrón

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Prevención de la náusea y el vómito agudo o tardío asociado con los cursos iniciales y repetidos de quimioterapia contra el cáncer moderada y altamente emetizante. Prevención de las náuseas y el vómito post-operatorio hasta 24 horas después de la cirugía.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al palonosetrón o a cualquiera de los componentes, embarazo, lactancia y menores de 18 años. Úsese con precaución en pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QT y en aquellos con hipersensibilidad a antagonistas selectivos 5HT-3

El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas nuevas, nuevas indicaciones y medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017006156 emitido mediante Acta No. 05 de 2017, numeral 3.3.17, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de grupo etario
- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de eventos adversos
- Información para prescribir versión 05-2015

Nueva dosificación:

Dosificación en adultos

Náuseas y vómito inducidos por quimioterapia (CINV)

La dosis recomendada de Onicit® es de 0,25 mg administrada en una dosis única aproximadamente 30 minutos antes del inicio de la quimioterapia.

Niños y adolescentes (de 1 mes a 17 años de edad)

20 microgramos/Kg (la dosis total máxima no debe exceder los 1500 microgramos) de Palonosetrón administrado como una sola infusión intravenosa de 15 minutos comenzando aproximadamente 30 minutos antes del inicio de la quimioterapia.

Náuseas y vómito postoperatorio (PONV)

Adultos:

La dosis recomendada de onicit® es 0,075 mg administrado como dosis única inmediatamente antes de la inducción de la anestesia.

Uso en pacientes geriátricos y en pacientes con insuficiencia renal o hepática: No se requiere ajustar la dosis.

Administración:

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia: onicit® debe administrarse por vía intravenosa durante 30 segundos.

Náuseas y vómitos postoperatorios: ONICIT® debe administrarse por vía intravenosa durante 10 segundos.

Instrucciones de uso/manejo:

Se debe irrigar el equipo de venoclísis con solución salina normal antes y después de la administración de Onicit®.

Poblaciones especiales:

Uso pediátrico: No se han establecido la seguridad y eficacia de ONICIT® en niños menores de 1 mes. No hay datos disponibles. Existen datos limitados sobre el uso de Onicit® en la prevención de náuseas y vómito en niños menores de 2 años de edad.

Ancianos: Los análisis de farmacocinética poblacional y los datos de eficacia y seguridad clínica no revelaron diferencias entre los pacientes con cáncer \geq 65 años de edad y los pacientes más jóvenes (18 a 64 años). No se requiere ajustar la dosis en esta población.

Raza: La farmacocinética del Palonosetrón endovenoso se estudió en 24 sujetos japoneses sanos con rango de dosis de 3 – 90 μ g/kg. La depuración total corporal fue un 25% más alta en los sujetos japoneses que en la población caucásica; sin embargo, no se requiere ajustar la dosis. La farmacocinética de Palonosetrón en **pacientes de raza negra no se ha determinado adecuadamente.**

Insuficiencia Renal: La insuficiencia renal leve a moderada no afecta significativamente los parámetros de farmacocinética del Palonosetrón. La exposición total sistémica se aumentó en aproximadamente 28% en insuficiencia renal severa comparado con sujetos sanos. La modificación de la dosis no es necesaria en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: La insuficiencia hepática no afecta significativamente la depuración total corporal del Palonosetrón comparado con sujetos sanos. No es necesaria la modificación de la dosis en pacientes con cualquier grado de insuficiencia hepática.

Nuevo grupo etario: Niños y adolescentes (de 1 mes a 17 años de edad) y Adultos.

Nuevas indicaciones:

Náuseas y vómito inducido por quimioterapia en adultos:

Onicit® está indicado en:

- Quimioterapia contra el cáncer moderadamente emetogénica - prevención de las náuseas y el vómito agudo y tardío asociado con los cursos iniciales y repetidos de quimioterapia.
- Quimioterapia contra el cáncer altamente emetogénica - prevención de las náuseas y el vómito agudo asociado con los cursos iniciales y repetidos de quimioterapia.

Náuseas y vómito inducidos por quimioterapia en pacientes pediátricos desde 1 mes de edad hasta menores de 17 años:

onicit® está indicado para la prevención de las náuseas y el vómito agudos asociados con ciclos iniciales y repetidos de quimioterapia contra el cáncer, incluyendo quimioterapia contra el cáncer altamente emetogénica.

Náuseas y vómito postoperatorio en adultos:

Onicit® está indicado para la prevención de las náuseas y el vómito postoperatorios (de su sigla en inglés, PONV) en adultos hasta 24 horas después de la cirugía. La eficacia más allá de las 24 horas no ha sido demostrada.

Como con otros antieméticos, la profilaxis de rutina no es recomendada en pacientes en los que hay pocas expectativas de que las náuseas y/o el vómito ocurrirán en el postoperatorio. En pacientes donde las náuseas y el vómito deben ser evitados durante el periodo postoperatorio, se recomienda Onicit® incluso cuando la incidencia de las náuseas y/o el vómito postoperatorios es baja.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones: Onicit® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al medicamento o a alguno de sus componentes.

Advertencias Y Precauciones:

Se han presentado reportes de síndrome serotoninérgico con el uso de antagonistas 5-HT₃ ya sean solos o en combinación con otros medicamentos serotoninérgicos incluyendo los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (de su sigla en Inglés SSRI) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (de su sigla en Inglés SNRIs).

En todos los niveles de dosis ensayadas, palonosetrón no indujo una prolongación clínicamente relevante del intervalo QTc, como se demostró en un estudio exhaustivo QT / QTc realizado en voluntarios sanos. Sin embargo, al igual que para otros antagonistas 5-HT₃, se debe tener precaución en el uso concomitante de palonosetrón con medicamentos que aumentan el intervalo QT o en pacientes que tienen o que es probable que desarrollen prolongación del intervalo QT.

General: Reacciones de hipersensibilidad pueden presentarse en pacientes que han presentado hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos del receptor 5-HT₃.

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinaria: No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir y operar maquinaria.

Nuevos eventos adversos:

Nausea y vómito inducido por quimioterapia:

En Adultos:

En los estudios clínicos para la prevención de náusea y vómito inducidos por quimioterapia alta o moderadamente emetogénica, 1.374 pacientes adultos recibieron Palonosetrón. Las reacciones adversas fueron similares en frecuencia y severidad con Onicit® que con Ondansetron o Dolasetron. A continuación se enumeran las reacciones adversas reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes de estos estudios:

Tabla. Reacciones adversas de estudios de náusea y vómito inducidos por quimioterapia, $\geq 2\%$ en cualquier grupo de tratamiento

Evento	ONICIT® 0.25 mg (N=633)	Ondansetron 32 mg IV (N=410)	Dolasetron 100 mg IV (N=194)
Cefalea	60 (9%)	34 (8%)	32 (16%)
Estreñimiento	29 (5%)	8 (2%)	12 (6%)
Diarrea	8 (1%)	7 (2%)	4 (2%)
Mareo	8 (1%)	9 (2%)	4 (2%)
Fatiga	3 (< 1%)	4 (1%)	4 (2%)
Dolor abdominal	1 (< 1%)	2 (< 1%)	3 (2%)
Insomnio	1 (< 1%)	3 (1%)	3 (2%)

En otros estudios, 2 sujetos experimentaron estreñimiento severo luego de una dosis única de Palonosetrón de 0,75 mg, tres veces la dosis recomendada. Un paciente recibió una dosis oral de 10µg/kg en un estudio de náusea y vómito postoperatorio y un sujeto sano recibió una dosis de 0,75 mg IV en un estudio de farmacocinética.

En estudios clínicos se reportaron las siguientes reacciones adversas poco frecuentes, que ocurrieron luego de la administración de Onicit® en pacientes adultos que recibieron quimioterapia concomitante para cáncer, consideradas por los investigadores como relacionadas con el tratamiento o de causalidad desconocida.

Cardiovascular: 1%: taquicardia no sostenida, bradicardia, hipotensión; <1%: hipertensión, isquemia miocárdica, extrasístoles, taquicardia sinusal, arritmia sinusal, extrasístoles supraventriculares y prolongación del QT. En muchos casos, la relación con Onicit® no fue clara.

Dermatológicos: <1%: dermatitis alérgica, rash prurítico.

Audición y visión: <1%: mareo, tinnitus, irritación ocular y ambliopía.

Sistema gastrointestinal: 1%: diarrea; <1%: dispepsia, dolor abdominal superior, boca seca, hipo y flatulencia.

General: 1%: debilidad, astenia; <1%: fatiga, fiebre, calores, síndrome “flu-like”.

Hígado: <1% elevaciones transitorias y asintomáticas en AST y/o ALT y bilirrubina. Estos cambios ocurrieron principalmente en pacientes que recibieron quimioterapia altamente emetogénica.

Metabólicos: 1%: hipercalemia; <1%: fluctuaciones de los electrolitos, hipocalcemia, hiperglicemia, acidosis metabólica, glicosuria, disminución del apetito, anorexia.

Musculoesquelético: <1%: artralgias.

Sistema nervioso: 1%: mareo; <1%: somnolencia, insomnio, hipersomnias, parestesias y neuropatía sensorial periférica.

Psiquiátrico: 1%: ansiedad; <1%: ánimo eufórico.

Sistema urinario: <1%: retención urinaria.

Vascular: <1%: decoloración venosa, distensión venosa.

Población pediátrica

Perfil de evento adverso (EA) en el escenario CIN V

Los eventos enumerados a continuación ocurrieron en pacientes pediátricos con cáncer tratados con Palonosetrón 20 mcg/Kg que se sometieron a ciclos repetidos de quimioterapia.

Clasificación por sistema/órgano	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, mareo, <u>discinesia</u>
Trastornos generales y condiciones del lugar de la administración	Dolor en el lugar de infusión
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Dermatitis alérgica, trastorno de la piel

Náuseas y vómitos postoperatorios:

Las reacciones adversas citadas en la Tabla se informaron en $\geq 2\%$ de los adultos que recibieron Onicit® IV 0,075 mg inmediatamente antes de la inducción de la anestesia en un estudio controlado fase 2 y 2 estudios controlados, con placebo, fase 3, aleatorizados. Las tasas de eventos entre los grupos Palonosetrón y placebo fueron indistinguibles. Se sabe que algunos eventos se asocian o pueden exacerbarse con los medicamentos perioperatorios e intraoperatorios concomitantes administrados en esta población quirúrgica.

Tabla . Reacciones adversas de náuseas y vómitos postoperatorios Estudios $\geq 2\%$ en cualquier grupo de tratamiento

Evento	ONICIT® 0.075 mg (N=336)	Placebo (N=369)
Electrocardiograma Prolongación QT	16 (5%)	11 (3%)
Bradicardia	13 (4%)	16 (4%)
Dolor de cabeza	11 (3%)	14 (4%)
Estreñimiento	8 (2%)	11 (3%)

En estos ensayos clínicos, las siguientes reacciones adversas notificadas, evaluadas por los investigadores como relacionadas con el tratamiento o causalidad desconocida, ocurrieron después de la administración de Onicit® a pacientes adultos que recibieron medicamentos perioperatorios e intraoperatorios concomitantes, incluyendo aquellos asociados con anestesia.

Cardiovascular: 1% Electrocardiograma prolongación QTc, bradicardia sinusal, taquicardia; <1%: disminución de la presión arterial, hipotensión, hipertensión, arritmia, extrasístoles ventriculares, edema generalizado; la amplitud de la onda T del ECG disminuyó, el recuento de plaquetas disminuyó.

Dermatológico: 1%: prurito.

Sistema gastrointestinal: 1%: flatulencia, <1%: boca seca, dolor abdominal superior, hipersecreción salival, dispepsia, diarrea, hipomotilidad intestinal, anorexia.

General: <1%: escalofríos.

Hígado: 1%: Aumentos en AST y/o ALT <1%: aumento de la enzima hepática.

Metabólico: <1%: hipocalemia, anorexia.

Sistema nervioso: <1%: mareos.

Respiratorio: <1%: hipoventilación, laringoespasma.

Sistema Urinario: 1%: retención urinaria.

Experiencia postcomercialización: Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post-aprobación de Onicit®. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible establecer de manera fiable una relación causal con la exposición al fármaco.

Se informaron casos muy raros (<1/ 10.000) de reacciones de hipersensibilidad, (incluyendo anafilaxia, reacciones anafilácticas/ anafilactoides y choque) y reacciones en el sitio de inyección (quemazón, induración, molestias y dolor) de la experiencia postcomercialización.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 05 de 2017, numeral 3.3.17 Primera parte, numeral 3.1.1.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las precauciones y advertencias como se encuentran a continuación y no como aparecen en el Acta mencionada:

Advertencias y Precauciones:

Se han presentado reportes de síndrome serotoninérgico con el uso de antagonistas 5 HT₃ ya sean solos o en combinación con otros medicamentos serotoninérgicos incluyendo los inhibidores selectivos de la

recaptación de serotonina (de su sigla en Inglés SSRI) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (de su sigla en Inglés SNRIs).

En todos los niveles de dosis ensayadas, palonosetrón no indujo una prolongación clínicamente relevante del intervalo QTc, como se demostró en un estudio exhaustivo QT / QTc realizado en voluntarios sanos. Sin embargo, al igual que para otros antagonistas 5-HT₃, se debe tener precaución en el uso concomitante de palonosetrón con medicamentos que aumentan el intervalo QT o en pacientes que tienen o que es probable que desarrollen prolongación del intervalo QT.

General: Reacciones de hipersensibilidad pueden presentarse en pacientes que han presentado hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos del receptor 5-HT₃.

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinaria: No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir y operar maquinaria.

Adicionalmente, la Sala recomienda la aprobación de la información para prescribir versión 05-2015 allegada mediante 2017103650.

3.1.2.5 DIANE® 35

Expediente : 19942623
Radicado : 2017112962
Fecha : 09/08/2017
Interesado : Bayer S.A

Composición: Cada tableta recubierta contiene 2mg de Acetato de Ciproterona + 0,035mg de Etinilestradiol

Forma farmacéutica: Tableta con cubierta entérica (Gragea)

Indicaciones: Tratamiento del acné tipo conglobata refractario a otros tipos de tratamientos, androgenesis severa previamente diagnosticada en la mujer. Síndrome de ovario poliquístico.

Contraindicaciones: Embarazo y lactancia, antecedentes de herpes gravídico, hipertensión, presencia o antecedentes de las siguientes situaciones: episodios tromboembólicos arteriales o venosos, accidente cerebrovascular prodromos de

una trombosis, pancreatitis si se asocia con hipertrigliceridemia importante, tumores hepáticos (benignos o malignos), enfermedad hepática severa, antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales, diabetes mellitus con compromiso vascular, neoplasias conocidas o sospechadas, influidas por los esteroides sexuales, hemorragia vagina son diagnosticar, hipersensibilidad al medicamento. No utilizar en las indicaciones aceptadas como medicamento de primera línea

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

- Modificación de indicaciones.
- Inseto basado en la CCPI 17 del 09 de Agosto de 2017
- Información para prescribir basado en la CCDS 17 del 09 de Agosto de 2016

Nuevas indicaciones:

Para el tratamiento del acné moderado a severo relacionado a la sensibilidad a andrógenos (con o sin seborrea) y/o el hirsutismo en mujeres en edad reproductiva. Esto incluye a pacientes con síndrome de ovario poliquístico los cuales requieren tratamiento para estos síntomas.

Para el tratamiento del acné, se debe utilizar Diane cuando la terapia tópica o los tratamientos con antibióticos sistémicos se consideran como no apropiados.

Debido a que Diane-35 también es un anticonceptivo hormonal, no se debe utilizar en combinación con otros anticonceptivos hormonales

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

Nuevas indicaciones:

Para el tratamiento del acné moderado a severo relacionado a la sensibilidad a andrógenos (con o sin seborrea) y/o el hirsutismo en mujeres en edad reproductiva refractarios a otros tratamientos. Esto incluye a pacientes con síndrome de ovario poliquístico los cuales requieren tratamiento para estos síntomas.

Para el tratamiento del acné, se debe utilizar Diane cuando la terapia tópica o los tratamientos con antibióticos sistémicos se consideran como no apropiados o no ha habido respuesta terapéutica.

Debido a que Diane-35 es una terapia hormonal estrógeno progesteronica, no se debe utilizar en combinación con anticonceptivos hormonales

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

**3.1.2.6 ADIMOD®
ADIMOD 800 SOLUCIÓN
ADIMOD 400 MG/7ML SOLUCION ORAL**

Expediente : 20067748 / 20067749 / 20067750
Radicado : 2017117188 / 2017117190 / 2017117193
Fecha : 16/08/2017
Interesado : Laboratorios Bago de Colombia S.A.S.

Composición:
Cada tableta contiene 400mg de Pidotimod
Cada 7mL contiene 800mg de Pidotimod
Cada 7mL contiene 400mg de Pidotimod

Forma farmacéutica:
Tabletas
Solución

Indicaciones:
Inmunomodulador coadyuvante en el manejo específico de infecciones respiratorias superiores recurrentes en pacientes con componente inmunológico deficiente

Contraindicaciones: Embarazo y lactancia. Hipersensibilidad al medicamento.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación la modificación de indicaciones para los productos de la referencia.

Nuevas indicaciones:

1. Inmunomodulador coadyuvante en el manejo específico de infecciones respiratorias superiores recurrentes en pacientes con componente inmunológico deficiente.
2. Coadyuvante en el manejo clínico del paciente con infecciones respiratorias recurrentes de vías inferiores con componente inmunológico deficiente.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos adicionales comparativos, con mayor casuística, con un tiempo de seguimiento mayor y calidad metodológica adecuada.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe presentar un programa de farmacovigilancia dado la no notificación de eventos al programa nacional de farmacovigilancia

3.1.2.7 SMOFKABIVEN® PERIFERICO EMULSIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20061748
Radicado : 2017113557
Fecha : 10/08/2017
Interesado : Fresenius Kabi Colombia S.A.S.

Composición: Cada 100 mL contiene: cámara 1 (Aminoven – solución de aminoácidos 10% + electrolito): L-Alanina 14.00 g, L-Arginina 12.00 g, Glicina (ácido amino acético) 11.0 g, L-Histidina 3.0 g, L-Isoleucina 5.0 g, L-Leucina 7.4 g, L-Acetato de Lisina (equivalente a L-Lisina 6.6 g), L-Metionina 4.3 g, L-Fenilalanina 5.1 g, L-Prolina 11.2 g, L-Serina 6.5 g, Taurina 1.0 g, L-Treonina 4.4 g, L-Triptofano 2.0 g, L-Tirosina 0.4 g, L-Valina 6.2 g, Cloruro de calcio dihidratado (correspondiente a cloruro de calcio 0.56 g) 0.74 g Glicerofosfato de sodio (como hidrato) 4.18 g, Sulfato de magnesio heptahidratado (correspondiente a Sulfato de magnesio 1.2 g) 2.47 g, Cloruro de potasio 4.48 g, Acetato de sodio trihidratado (correspondiente a acetato de sodio 3.4 g) 5.62 g, Sulfato de zinc heptahidratado (correspondiente a Sulfato de zinc 0.0129 g) 0.023 g. Cámara 2: (Solución glucosa 13 %): glucosa monohidrato (equivalente a Glucosa 130 g) 134.0 g, Cámara 3: (lípidos 20 %): Aceite de soya refinado 60.0 g, Triglicéridos de cadena media 60.0 g, Aceite de oliva refinado 50.0 g, Aceite de pescado rico en ácidos omega-3 30.0g.

Forma farmacéutica: Emulsión Inyectable

Indicaciones: Nutrición parenteral para pacientes adultos cuando la nutrición oral o enteral es imposible, insuficiente o está contraindicada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la proteína de pescado, de huevo, de soja o de cacahuete, o a cualquiera de las sustancias activas o excipientes. Hiperlipidemia grave. Insuficiencia hepática grave. Alteraciones graves de la coagulación sanguínea. Defectos congénitos en el metabolismo de los aminoácidos. Insuficiencia renal grave sin posibilidad de hemofiltración o diálisis. Shock agudo. Hiperglicemia no controlada. Niveles séricos patológicamente elevados de alguno de los electrolitos incluidos. Contraindicaciones generales de una terapia de perfusión: edema pulmonar agudo, hiperhidratación e insuficiencia cardíaca descompensada. Síndrome hemofagocítico. Condiciones inestables (por ejemplo condiciones post-traumáticas graves, diabetes mellitus descompensada, infarto agudo de miocardio, derrame cerebral, embolismo, acidosis metabólica, sepsis grave, deshidratación hipotónica y coma hiperosmolar). Precauciones y advertencias: la capacidad para la eliminación de lípidos, debería ser monitorizada, de acuerdo con las rutinas clínicas. En general, se lleva a cabo controlando los niveles de triglicéridos. La concentración de triglicéridos en suero no debería exceder 4 mmol/l durante la perfusión. Una sobredosis puede dar lugar a un síndrome de sobrecarga lipídica. Smofkabiven debería administrarse con precaución en condiciones de metabolismo de lípidos alterado, tales como en una insuficiencia renal, diabetes mellitus, pancreatitis, función hepática alterada, hipotiroidismo y sepsis. Este producto contiene aceite de soja, aceite de pescado y fosfolípidos de huevo, que muy raramente pueden causar reacciones alérgicas. Se han observado reacciones alérgicas cruzadas entre la soja y el cacahuete. Para evitar los riesgos asociados con velocidades de infusión demasiado rápidas, se recomienda el uso de una perfusión continua y bien controlada, si es posible mediante el uso de una bomba de perfusión. Las alteraciones del balance de electrolitos y fluidos (por ejemplo, niveles séricos de electrolitos anormalmente elevados o bajos) deberían corregirse antes de iniciar la perfusión. Smofkabiven debe ser administrado con precaución a pacientes con tendencia a una retención de electrolitos. Antes de iniciar una perfusión intravenosa debe realizarse una monitorización clínica especial. Si se produce cualquier signo anormal, deberá detenerse la perfusión. Deben monitorizarse la glucosa sérica, los electrolitos y la osmolaridad, así como el balance hídrico, el equilibrio ácido-base y los tests de enzimas hepáticos. Cuando se administran lípidos durante un largo período, deben monitorizarse el recuento sanguíneo celular y la coagulación. En pacientes con insuficiencia renal, el aporte de fosfato y de potasio debería ser rigurosamente controlado para prevenir una hiperfosfatemia e hiperkalemia. Las cantidades de cada electrolito que deben añadirse, están determinadas por la situación clínica del paciente y por la monitorización frecuente de los niveles séricos. La nutrición parenteral debería administrarse con precaución en acidosis láctica, aporte de oxígeno celular insuficiente y osmolaridad sérica incrementada. Ante cualquier signo o síntoma de reacción anafiláctica (como fiebre, temblores, erupción cutánea o disnea) debe

interrumpirse inmediatamente la perfusión. El contenido de lípidos de smofkabiven puede interferir con ciertas determinaciones de laboratorio (como bilirrubina, lactato deshidrogenasa, saturación de oxígeno, hemoglobina), si se toma la muestra de sangre antes de que los lípidos hayan sido eliminados del flujo sanguíneo. En la mayoría de los pacientes, éstos son eliminados después de un período de 5-6 horas sin administrar lípidos. La perfusión intravenosa de aminoácidos va acompañada por un aumento en la excreción urinaria de elementos traza, en particular cobre y zinc. Esto debe tenerse en cuenta en la dosificación de elementos traza, especialmente durante la nutrición intravenosa de larga duración. Deben considerarse las cantidades de zinc administradas en smofkabiven. En pacientes con malnutrición, el inicio de la nutrición parenteral puede ocasionar desplazamientos de fluidos dando lugar a edema pulmonar e insuficiencia cardíaca congestiva, así como una disminución en la concentración sérica de potasio, fósforo, magnesio y vitaminas hidrosolubles. Estos cambios pueden ocurrir en 24 a 48 horas, por tanto se recomienda iniciar la nutrición parenteral lentamente y con prudencia en este grupo de pacientes, junto con una rigurosa monitorización y con los ajustes apropiados de fluidos, electrolitos, minerales y vitaminas. Smofkabiven no debería ser administrado simultáneamente con sangre en el mismo equipo de perfusión, debido al riesgo de pseudoaglutinación. En pacientes con hiperglicemia, podría ser necesaria la administración de insulina exógena. Debido a su composición, la solución de aminoácidos de smofkabiven no es adecuada para su uso en recién nacidos o en niños de menos de 2 años de edad. Hasta el momento no existe experiencia clínica sobre el uso de smofkabiven central en niños (entre 2 y 11 de edad).

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Información para prescribir agosto del 2017

Nueva dosificación:

Población Adulta: El rango de dosis de 20 - 40 ml SmofKabiven Periférico/kg pc/día proveerá 0.6-1.3 g amino ácidos/kg pc/día (correspondiente a 0.10 - 0,20 g nitrógeno/kg pc/día) y 14-28 kcal/kg pc/día de energía total (11-22 kcal/kg pc/día de energía no proteica). Esto cubre la necesidad de la mayoría de los pacientes. En pacientes obesos la dosis debe estar basada en el peso ideal estimado.

Dosis diaria máxima: La dosis diaria máxima varía con la condición clínica del paciente y puede incluso cambiar día a día. La dosis diaria máxima recomendada es 40 ml/kg pc/día.

Dosis diaria máxima: La dosis diaria máxima recomendada de 40 ml/kg pc/día proveerá 1.3 g amino ácidos/kg pc/día (correspondiente a 0.20 g nitrógeno/kg pc/día), 2,8 g glucosa/kg pc/día, 1.1 g lípidos/kg pc/día y un contenido total de energía de 28 kcal/kg pc/día (correspondiente a 22 kcal/kg pc/día de energía no proteica).

Población Pediátrica:

Niños (2 – 11 años)

La dosis hasta 40 ml/kg pc/día debe ser regularmente ajustada a los requerimientos del paciente pediátrico que varía más que en un paciente adulto.

Dosis diaria máxima: La dosis diaria máxima varía con la condición clínica del paciente y puede hasta cambiar día a día. La dosis diaria máxima recomendada es 40 ml/kg pc/día. Esta dosis diaria máxima recomendada de 40 ml/kg pc/día proveerá 1.3 g amino ácidos/kg pc/día (correspondiente a 0.20 g nitrógeno/kg pc/día), 2,8 g glucosa/kg pc/día, 1.1 g lípidos/kg pc/día y un contenido total de energía de 28 kcal/kg pc/día (correspondiente a 22 kcal/kg pc/día de energía no proteica).

Adolescentes (12-16/18 años): En adolescentes, SmofKabiven Periférico puede ser usado como en los adultos.

Nuevas indicaciones:

La nutrición parental para adultos y niños de 2 años en adelante cuando la nutrición oral o enteral es imposible, insuficiente o contraindicada.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a proteína de pescado, huevo, soya, o maní o a cualquiera de las sustancias activas o excipientes, Hiperlipidemia severa, Insuficiencia hepática severa, Desordenes de coagulación sanguínea severa, Defectos congénitos del metabolismo de amino ácidos, Insuficiencia renal severa sin posibilidad de hemofiltración o diálisis, shock agudo, Hiperglicemia no controlada, Niveles séricos patológicamente elevados de cualquiera de los electrolitos incluidos. Contraindicaciones generales a la terapia de perfusión: edema pulmonar agudo, hiperhidratación e insuficiencia cardiaca descompensada, Síndrome hemofagocítico, Condiciones inestables (ej. Condiciones post-traumáticas severas, diabetes mellitus descompensada, infarto al miocardio agudo, apoplejía, embolismo, acidosis metabólica, sepsis severa, deshidratación hipotónica y coma hiperosmolar, Infantes y niños menores de 2 años de edad.

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

Nueva dosificación:

Población Adulta: El rango de dosis de 20 - 40 ml SmofKabiven Periférico/kg pc/día proveerá 0.6-1.3 g amino ácidos/kg pc/día (correspondiente a 0.10 - 0,20 g nitrógeno/kg pc/día) y 14-28 kcal/kg pc/día de energía total (11-22 kcal/kg pc/día de energía no proteica). Esto cubre la necesidad de la mayoría de los pacientes. En pacientes obesos la dosis debe estar basada en el peso ideal estimado.

Dosis diaria máxima: La dosis diaria máxima varía con la condición clínica del paciente y puede incluso cambiar día a día. La dosis diaria máxima recomendada es 40 ml/kg pc/día.

Dosis diaria máxima: La dosis diaria máxima recomendada de 40 ml/kg pc/día proveerá 1.3 g amino ácidos/kg pc/día (correspondiente a 0.20 g nitrógeno/kg pc/día), 2,8 g glucosa/kg pc/día, 1.1 g lípidos/kg pc/día y un contenido total de energía de 28 kcal/kg pc/día (correspondiente a 22 kcal/kg pc/día de energía no proteica).

Población Pediátrica:

Niños (3 – 11 años)

La dosis hasta 40 ml/kg pc/día debe ser regularmente ajustada a los requerimientos del paciente pediátrico que varía más que en un paciente adulto.

Dosis diaria máxima: La dosis diaria máxima varía con la condición clínica del paciente y puede hasta cambiar día a día. La dosis diaria máxima recomendada es 40 ml/kg pc/día. Esta dosis diaria máxima recomendada de 40 ml/kg pc/día proveerá 1.3 g amino ácidos/kg pc/día (correspondiente a 0.20 g nitrógeno/kg pc/día), 2.8 g glucosa/kg pc/día, 1.1 g lípidos/kg pc/día y un contenido total de energía de 28 kcal/kg pc/día (correspondiente a 22 kcal/kg pc/día de energía no proteica).

Adolescentes (12-16/18 años): En adolescentes, SmofKabiven Periférico puede ser usado como en los adultos.

Nuevas indicaciones:

La nutrición parental para adultos y niños de **3** años en adelante cuando la nutrición oral o enteral es imposible, insuficiente o contraindicada.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a proteína de pescado, huevo, soya, o maní o a cualquiera de las sustancias activas o excipientes, Hiperlipidemia severa, Insuficiencia hepática severa, Desordenes de coagulación sanguínea severa, Defectos congénitos del metabolismo de amino ácidos, Insuficiencia renal severa sin posibilidad de hemofiltración o diálisis, shock agudo, Hiperglicemia no controlada, Niveles séricos patológicamente elevados de cualquiera de los electrolitos incluidos. Contraindicaciones generales a la terapia de perfusión: edema pulmonar agudo, hiperhidratación e insuficiencia cardiaca descompensada, Síndrome hemofagocítico, Condiciones inestables (ej. Condiciones post-traumáticas severas, diabetes mellitus descompensada, infarto al miocardio agudo, apoplejía, embolismo, acidosis metabólica, sepsis severa, deshidratación hipotónica y coma hiperosmolar, Infantes y niños menores de **3 años de edad.**

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar la información para prescribir al presente concepto.

3.1.2.8 BLEOMICINA POLVO LIOFILIZADO PARA INYECCION VIAL POR 15UI

Expediente : 20010927
Radicado : 2016164510 / 2017113759
Fecha : 10/08/2017
Interesado : AL Pharma S.A.

Composición: Cada vial contiene 15UI de Bleomicina sulfato equivalente a bleomicina.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a una solución inyectable

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de carcinoma de células escamosas carcinoma testicular y linfomas

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la bleomicina, embarazo, grupos étnicos menores hasta cuando se demuestre su inocuidad. Reacciones de tipo anafiláctico concomitantes. Adminístrese con precaución en pacientes con alteraciones hepáticas, renales y pulmonares. Uso concomitante con otros antineoplásicos.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017005928, emitido mediante Acta No. 03 de 2017, numeral 3.3.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de modificación de indicaciones para el producto de la referencia.

Nuevas indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de carcinoma de células escamosas carcinoma testicular y linfomas, uso pediátrico en las indicaciones oncológicas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio

3.1.2.9 SUPRANE (DESFLURANO USP)

Expediente : 201181
Radicado : 2015052375 / 2017004111
Fecha : 15/01/2017
Interesado : Laboratorios Baxter S.A.

Composición: Cada 100 mL contiene 100 mL de desflurano

Forma Farmacéutica: Solución para inhalación

Indicaciones: Esta indicado como agente inhalado para la inducción y el mantenimiento de la anestesia en adultos. Mantenimiento de la anestesia en bebes y niños.

Contraindicaciones: No debe usarse en pacientes en los cuales la anestesia general está contraindicada. También está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a los anestésicos halogenados y en pacientes con sensibilidad conocida o genética a la hipertemia maligna.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos respuesta al Auto No. 2016012291, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Información para prescribir versión CCSI44320150417

Nuevas indicaciones:

Suprane (desflurano, USP) está indicado como agente inhalado para la inducción y el mantenimiento de la anestesia en adultos y el mantenimiento de la anestesia en bebés y niños. SUPRANE (desflurano, USP) no se recomienda para inducir la anestesia en pacientes pediátricos.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Nuevas contraindicaciones:

Suprane (desflurano, USP) no debe usarse en pacientes en los cuales la anestesia general está contraindicada.
Suprane (desflurano, USP) también está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a los anestésicos halogenados y en pacientes con sensibilidad conocida o genética a la hipertermia maligna.

Pacientes con historial de disfunción hepática de moderada a severa tras la anestesia con Suprane u otros agentes halogenados y que no pueden ser explicados de otra manera.

Advertencias y precauciones:

Hipertermia maligna:

En individuos susceptibles, los agentes anestésicos inhalados potentes pueden desencadenar un estado hipermetabólico muscular esquelético, produciendo una alta demanda de oxígeno y el síndrome clínico conocido como hipertermia maligna. En cerdos genéticamente susceptibles, desflurano indujo la hipertermia maligna. El síndrome clínico se caracteriza por la hipercapnia, y puede incluir rigidez muscular, taquicardia, taquipnea, cianosis, arritmias y/o presión sanguínea inestable. Algunos de estos signos inespecíficos también pueden aparecer durante la anestesia ligera: hipoxia aguda, hipercapnia e hipovolemia.

El tratamiento de la hipertermia maligna incluye la suspensión de los agentes desencadenantes, la administración de dantroleno sódico intravenoso y la administración de terapia de soporte. (Consulte la información de prescripción del dantroleno sódico intravenoso para obtener información adicional sobre el manejo del paciente). Posteriormente puede aparecer falla renal, y se debe controlar el flujo de orina y manteneño si es posible.

Se han reportado resultados fatales de hipertermia maligna con Desflurano

Hipercalemia perioperatoria:

El uso de agentes anestésicos inhalados ha estado asociado con raros aumentos en los niveles de potasio sérico que han causado arritmias cardíacas y muerte en pacientes durante el periodo postoperatorio. Parecen ser más vulnerables los pacientes con distrofias musculares latentes y patentes, especialmente con distrofia muscular de Duchenne. El uso simultáneo de succinilcolina ha sido asociado con la mayoría de estos casos, pero no con todos ellos. Estos pacientes también sufrieron elevaciones significativas de los niveles de creatinina quinasa sérica y, en algunos casos, cambios en la orina coherentes con mioglobinuria. A pesar de la similitud de su manifestación con la hipertermia maligna, ninguno de estos pacientes mostró señales o síntomas de rigidez muscular o de estado hipermetabólico. Se recomienda la intervención temprana y agresiva para tratar la hipercalemia y las arritmias resistentes, así como la evaluación posterior de la presencia de enfermedad neuromuscular latente.

Reacciones adversas respiratorias en pacientes pediátricos:

No se recomienda SUPRANE (desflurano, USP) para la inducción de la anestesia general con máscara en niños debido a la mayor incidencia de reacciones adversas respiratorias desde moderadas a severas, que incluyen laringoespasma, tos, retención de la respiración y aumento de secreciones, observadas en estudios.

SUPRANE (desflurano, USP) no está aprobado para el mantenimiento de la anestesia en niños no intubados debido a la mayor incidencia de reacciones adversas respiratorias, que incluyen tos, laringoespasma y aumento de secreciones. Se debe tener precaución especial cuando se use desflurano para el mantenimiento de la anestesia con máscara laríngea (LMATM máscara laríngea) en niños de 6 años de edad o menores debido al aumento potencial de eventos adversos respiratorios, p.ej.: tos y laringoespasma, especialmente al retirar la máscara con anestesia profunda.

Por lo tanto se recomienda un monitoreo cercano de los signos y síntomas asociados con laringoespasmos en estos pacientes y ser tratados adecuadamente.

Cuando el SUPRANE se usa en el mantenimiento de la anestesia en niños con asma o con antecedentes de infecciones de las vías aéreas superiores recientes, hay un riesgo incrementado de cierre de las vías aéreas e incremento de la resistencia aérea.

Por lo tanto se recomienda un monitoreo cercano de los signos y síntomas asociados con cierre de las vías aéreas y ser tratados adecuadamente.

La recuperación de la anestesia en los niños puede provocar un breve estado de agitación que puede obstaculizar la cooperación.

Interacciones con absorbentes desecados de dióxido de carbono:

El desflurano, como algunos otros anestésicos inhalados, puede reaccionar con los absorbentes desecados de dióxido de carbono (CO₂) y producir monóxido de carbono, el cual puede resultar en niveles elevados de carboxihemoglobina en algunos pacientes. Los casos reportados sugieren que, cuando se permite el paso de gases frescos a través de los absorbentes de CO₂ a altos flujos durante muchas horas o días, se pueden desecar la cal hidroxidada con bario y la cal sodada. Cuando el profesional clínico sospeche que el absorbente de CO₂ pueda estar desecado, deberá reemplazarlo antes de la administración de SUPRANE (desflurano, USP).

Trastornos hepatobiliares:

Se ha documentado alteración de la función hepática, íctero y necrosis hepática fatal con el uso de anestésicos halogenados, reacciones que parecen indicar hipersensibilidad. Así como sucede con otros agentes anestésicos halogenados, SUPRANE (desflurano, USP) puede causar hepatitis sensible en pacientes que han sido sensibilizados por exposiciones previas a un anestésico halogenado.

Resultados de laboratorio:

Pueden producirse aumentos temporales de la glucosa y del recuento de glóbulos blancos, al igual que con el uso de otros agentes anestésicos halogenados.

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

Nuevas indicaciones:

SUPRANE (desflurano, USP) está indicado como agente inhalado para la inducción y el mantenimiento de la anestesia en adultos y el mantenimiento de la anestesia en bebés y niños. SUPRANE (desflurano, USP) no se recomienda para inducir la anestesia en pacientes pediátricos.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Nuevas Contraindicaciones:

Suprane (desflurano, USP) no debe usarse en pacientes en los cuales la anestesia general está contraindicada.

Suprane (desflurano, USP) también está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a los anestésicos halogenados y en pacientes con sensibilidad conocida o genética a la hipertermia maligna.

Pacientes con historial de disfunción hepática de moderada a severa tras la anestesia con Suprane u otros agentes halogenados y que no pueden ser explicados de otra manera.

Nuevas Advertencias y precauciones:

Hipertermia maligna

En individuos susceptibles, los agentes anestésicos inhalados potentes pueden desencadenar un estado hipermetabólico muscular esquelético, produciendo una alta demanda de oxígeno y el síndrome clínico conocido como hipertermia maligna. En cerdos genéticamente susceptibles, desflurano indujo la hipertermia maligna. El síndrome clínico se caracteriza por la hipercapnia, y puede incluir rigidez muscular, taquicardia, taquipnea, cianosis, arritmias y/o presión sanguínea inestable. Algunos de estos signos inespecíficos también pueden aparecer durante la anestesia ligera: hipoxia aguda, hipercapnia e hipovolemia.

El tratamiento de la hipertermia maligna incluye la suspensión de los agentes desencadenantes, la administración de dantroleno sódico intravenoso y la administración de terapia de soporte. (Consulte la información de prescripción del dantroleno sódico intravenoso para obtener información adicional sobre el manejo del paciente). Posteriormente puede aparecer falla renal, y se debe controlar el flujo de orina y mantenerlo si es posible.

Se han reportado resultados fatales de hipertermia maligna con Desflurano

Hipercalemia perioperatoria

El uso de agentes anestésicos inhalados ha estado asociado con raros aumentos en los niveles de potasio sérico que han causado arritmias cardíacas y muerte en pacientes durante el periodo postoperatorio. Parecen ser más vulnerables los pacientes con distrofias musculares latentes y patentes, especialmente con distrofia muscular de Duchenne. El uso simultáneo de succinilcolina ha sido asociado con la mayoría de estos casos, pero no con todos ellos. Estos pacientes también sufrieron

elevaciones significativas de los niveles de creatinina quinasa sérica y, en algunos casos, cambios en la orina coherentes con mioglobulinuria. A pesar de la similitud de su manifestación con la hipertermia maligna, ninguno de estos pacientes mostró señales o síntomas de rigidez muscular o de estado hipermetabólico. Se recomienda la intervención temprana y agresiva para tratar la hipercalemia y las arritmias resistentes, así como la evaluación posterior de la presencia de enfermedad neuromuscular latente.

No se ha investigado su uso en pacientes hipovolémicos, hipertensos y debilitados.

Reacciones adversas respiratorias en pacientes pediátricos

No se recomienda Suprane (desflurano, USP) para la inducción de la anestesia general con máscara en niños debido a la mayor incidencia de reacciones adversas respiratorias desde moderadas a severas, que incluyen laringoespasma, tos, retención de la respiración y aumento de secreciones, observadas en estudios clínicos.

Suprane (desflurano, USP) no está aprobado para el mantenimiento de la anestesia en niños no intubados debido a la mayor incidencia de reacciones adversas respiratorias, que incluyen tos, laringoespasma y aumento de secreciones. Se debe tener precaución especial cuando se use desflurano para el mantenimiento de la anestesia con máscara laríngea (LMATM máscara laríngea) en niños de 6 años de edad o menores debido al aumento potencial de eventos adversos respiratorios, p.ej.: tos y laringoespasma, especialmente al retirar la máscara con anestesia profunda.

Por lo tanto se recomienda un monitoreo cercano de los signos y síntomas asociados con laringoespasmos en estos pacientes y ser tratados adecuadamente.

Cuando el Suprane se usa en el mantenimiento de la anestesia en niños con asma o con antecedentes de infecciones de las vías aéreas superiores recientes, hay un riesgo incrementado de cierre de las vías aéreas e incremento de la resistencia aérea.

Por lo tanto se recomienda un monitoreo cercano de los signos y síntomas asociados con cierre de las vías aéreas y ser tratados adecuadamente.

La recuperación de la anestesia en los niños puede provocar un breve estado de agitación que puede obstaculizar la cooperación.

5.4 Interacciones con absorbentes desecados de dióxido de carbono

El desflurano, como algunos otros anestésicos inhalados, puede reaccionar con los absorbentes desecados de dióxido de carbono (CO₂) y producir monóxido de carbono, el cual puede resultar en niveles elevados de carboxihemoglobina en algunos pacientes. Los casos reportados sugieren que, cuando se permite el paso de gases frescos a través de los absorbentes de CO₂ a altos flujos durante muchas horas o días, se pueden desecar la cal hidroxidada con bario y la cal sodada. Cuando el profesional clínico sospeche que el absorbente de CO₂ pueda estar desecado, deberá reemplazarlo antes de la administración de Suprane (desflurano, USP).

Trastornos hepatobiliares

Se ha documentado alteración de la función hepática, íctero y necrosis hepática fatal con el uso de anestésicos halogenados, reacciones que parecen indicar hipersensibilidad. Así como sucede con otros agentes anestésicos halogenados, Suprane (desflurano, USP) puede causar hepatitis sensible en pacientes que han sido sensibilizados por exposiciones previas a un anestésico halogenado.

Resultados de laboratorio

Pueden producirse aumentos temporales de la glucosa y del recuento de glóbulos blancos, al igual que con el uso de otros agentes anestésicos halogenados

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe retirar la afirmación “en los estudios clínicos no se han señalado interacciones adversas clínicamente común que se emplean antes o durante la anestesia (miorelajantes, fármacos IV y anestésicos locales)” dado que más adelante señala que reduce la dosis efectiva 95 de la succinil colina en aproximadamente el 30% y la de atracurio y pancuronio en aproximadamente el 50% comparada con la anestesia con N₂O/opiodes.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe ajustar la información para prescribir al presente concepto.

3.1.2.10. METREXATO®(METOTREXATO SODICO 2,5 MG)

Expediente : 20109362
Radicado : 2016185060 / 2017086232
Fecha : 20/06/2017
Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 2.5mg de Metotrexato Sódico equivalente a metotrexato

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de tumores de trofoblasto, tumores testiculares, coriocarcinoma y mola hidatidiforme y en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, linfosarcoma y psoriasis. Artritis psoriática, y alternativo en artritis reumatoidea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, daño hepático y/o renal, discrasias sanguíneas preexistentes.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación la modificación de indicaciones, para el producto de la referencia.

Adicionalmente presenta alcance adjuntando literatura médica.

Nuevas indicaciones:

- Coadyuvante en el tratamiento de tumores de trofoblasto, tumores testiculares, coriocarcinoma y mola hidatidiforme y en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, Linfosarcoma y psoriasis. Artritis Psoriática, antiinmunopatías tales como artritis reumatoidea.
- Uso pediátrico específicamente en linfoma no Hodking

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.2.11. BLEOMICINA 15 UI

Expediente : 20092577
Radicado : 2016185070 / 2017086231
Fecha : 20/06/2017
Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S

Composición: Cada ampolla contiene 15UI de Bleomicina (Sulfato)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de carcinoma de células escamosas, carcinoma testicular y linfomas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, grupos etareos menores hasta que se demuestre su inocuidad. Reacciones de tipo anafiláctico concomitante. Adminístrese con precaución en pacientes con alteraciones hepáticas, renales y pulmonares. Uso concomitante con otros antineoplásicos.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación la modificación de indicaciones, para el producto de la referencia.

Adicionalmente allega alcance con el fin de allegar literatura médica del uso efectivo de la Bleomicina en los protocolos quimioterapéuticos para tratar el linfoma hodking en adultos como en pediatría.

Nuevas indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de carcinoma de células escamosas, carcinoma testicular y linfomas. Uso pediátrico en las indicaciones oncológicas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.2.1 MOLÉCULAS NUEVAS

- 3.2.1.1 **ALXOID® Ácaros DP 100%**
- ALXOID® Ácaros DP/DF 50%/50%**
- ALXOID® Ácaros DP/DF/BT 34%/33%/33%**
- ALXOID® Mezcla 6 Gramíneas 100%**

Expediente : 20120038
Radicado : 2016175287 / 2017059176
Fecha : 28/04/2017
Interesado : Inmunotek Colombia S.A.S.

Composición:

Cada mL contiene extracto polimerizado alergénico del ácaro *D. pteronyssinus* (100%). Vial A: 2.000 UT/ml y Vial B: 10.000 UT/ml.

Cada mL contiene extractos polimerizados alergénicos de los ácaros *D. pteronyssinus* y *D. farinae* (50%/50%). Vial A: 2.000 UT/ml y Vial B: 10.000 UT/ml.

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

Cada extracto polimerizado alergénico del polen de 6 Gramíneas (100%)*. Vial A: 2.000 UT/ml y Vial B: 10.000 UT/ml.

Forma farmacéutica: Suspensión que contiene cantidades específicas de extractos polimerizados alergénicos como sustancia activa de la formulación, que se adsorben en hidróxido de aluminio, en solución salina isotónica que contiene 0,4% de fenol.

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

Contraindicaciones: No utilice los productos Alxoid®:

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

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

1. No debe ser administrado en ningún caso en el domicilio del paciente.

2. Los productos Alxoid® deben administrarse en centros que dispongan de medios para proceder al tratamiento de un paciente que sufra un choque anafiláctico: reanimación cardiorrespiratoria y adrenalina parenteral.
3. El paciente permanecerá como mínimo 30 minutos en el centro donde se le administre el preparado alergénico después de cada una de las dosis aplicadas.
4. Comprobar que la vía de administración es la subcutánea. La presencia de sangre al aspirar es indicativa de una administración endovenosa. En estos casos, retirar la aguja y proceder a la inyección correcta en otro lugar.

Advertencias especiales

- Niños

No administrar a niños menores de 5 años.

- Embarazo y lactancia

No hay datos sobre la experiencia clínica para el uso de los productos Alxoid® en mujeres embarazadas ni durante la lactancia.

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

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

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

- Deportistas

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

- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los productos Alxoid® no tienen influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Precauciones especiales de conservación

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

Evitar exposiciones prolongadas a temperaturas elevadas.

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

Precauciones especiales de eliminación

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

Reacciones adversas:

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

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

En caso de reacción sistémica severa, interrumpa el tratamiento e informe a su médico prescriptor.

Reacciones locales: Comunes

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

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

Reacciones sistémicas moderadas: Poco frecuentes

Irritación óculo-nasal, estornudos, urticaria, angioedema, que aparecen desde 15 minutos hasta 4-6 horas después de la inyección subcutánea. En tales casos se recomienda administrar antihistamínicos (orales o por vía intramuscular).

especialmente en el caso de una urticaria y angioedema. Adicionalmente, pueden administrarse corticoides I.V. (40 mg de prednisolona). Esta terapéutica puede repetirse si fuera necesario. Si se produce un cierto grado de broncoespasmo, pueden utilizarse broncodilatadores.

Reacciones sistémicas severas: Muy raras

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

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

Tratamiento:

1. Adrenalina (1 mg/mL): 0,3 a 0,5 mg vía subcutánea o intramuscular.
2. Comprobar la tensión arterial y frecuencia cardíaca.
3. Administrar solución salina a través de un catéter intravenoso.
4. Antihistamínico: dexclorfeniramina maleato 5 mg/4-6 h (vía I.M. o I.V.)
5. Corticoides: hidrocortisona 100-200 mg o metilprednisolona 1-2 mg/kg (vía I.M.). En caso de asma leve-moderada, administrar además un β -2 agonista inhalado. En caso de asma severa (FEV1 < 50%), administrar además:
6. Adrenalina inhalada (especialmente si hay signos de edema de laringe y/o lengua): 0,5 ml de adrenalina (1 mg/mL) + 2,5 mL de solución salina (0,9%) aplicada con nebulizador, o bien adrenalina en spray hasta 10 pulsaciones.
7. Agonista β -2 (0,5 mg/mL) 0,25-0,5 mg vía I.V.
8. Teofilina (22 mg/mL) 200-400 mg vía I.V. (administrar en un plazo de 15 minutos), tener precaución con los pacientes que se someten a tratamiento de teofilina de liberación prolongada.
9. Considere la posibilidad de hospitalización en caso de shock retardado.

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

Interacciones: Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

- Los productos Alxoid® interaccionan con medicamentos β -bloqueantes, por lo tanto, está contraindicado su uso en aquellos pacientes tratados con esta medicación.
- No hay datos disponibles sobre los posibles riesgos del uso de inmunoterapia simultánea con otros alérgenos durante el tratamiento con los productos ALXOID®.
- No se han descrito otras interacciones

Vía de administración: Vía subcutánea

Dosificación y Grupo Etario: Los productos ALXOID® están indicados para ser administrados por vía subcutánea. Deben ser administrados por profesionales sanitarios.

- Tratamiento de inicio:
Compruebe que su tratamiento posee 1 Vial A (2.000 UT/ml) y 1 ó 2 Viales B (10.000 UT/ml).

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

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

- Tratamiento de continuación:
Compruebe que su tratamiento posee 1 o 2 Viales B (10.000 UT/ml). Comience la administración con cualquiera de ellos 0,5 mL a intervalos mensuales.

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Inserto Allegado mediante radicado No. 2016175287

Adicionalmente presenta alcance mediante radicado 2017059176 en el sentido de allegar información aclarando los puntos solicitados por la sala especializada en el Acta No. 05 de 2017, numeral 3.1.1.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 05 de 2017, numeral 3.1.1.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas,

Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar los productos de la referencia por cuanto no allegaron la caracterización y la información no se desagregó por tipo de producto solicitado.

Adicionalmente, la Sala recomienda que para este tipo de productos las mezclas deben corresponder a la misma familia con máximo dos alérgenos, teniendo en cuenta el alto riesgo de reactividad cruzada y las recomendaciones de las guías internacionales.

Sobre el plan de gestión de riesgos la sala encuentra que no es adecuado por lo siguiente:

- **No presenta informes de los estudios relacionados en el documento denominado plan de gestión de riesgo alxoid®, con especial énfasis en los informes de los estudios realizados en la población colombiana.**
- **No incluyó una clara descripción de los riesgos potenciales e identificados y las actividades definidas por el laboratorio para minimizar su presentación.**
- **No se presentó el plan de farmacovigilancia para el producto.**

3.2.1.2 PASURTA

Expediente : 20131691
Radicado : 2017113014
Fecha : 09/08/2017
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada mL contiene 70 mg de Erenumab

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones: Pasurta está indicado para el tratamiento profiláctico de la migraña. Se entiende por profiláctico la reducción de la frecuencia y del impacto de la migraña.

Contraindicaciones: Ninguna

Precauciones y advertencias: Ninguna

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

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

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

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

Resumen tabulado de reacciones adversas

La Tabla 1 resume las reacciones adversas registradas en los pacientes que recibieron PASURTA en la dosis recomendada de 140 mg durante el período de 12 semanas comparativo con placebo de los estudios agrupados. La mayoría de las reacciones adversas fueron de carácter leve o moderado.

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

Ver Tabla 1 Reacciones adversas con Pasurta

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en la zona de inyección

En el período comparativo con placebo de 12 semanas de los estudios agrupados, las reacciones más frecuentes en la zona de inyección en los sujetos que recibieron Pasurta fueron el dolor, el eritema y el prurito. La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección fueron leves. Ninguno de los sujetos que recibió la dosis subcutánea de 140 mg de Pasurta interrumpió el tratamiento debido a reacciones en la zona de inyección en el período comparativo con placebo de 12 semanas de los estudios.

Inmunogenia

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

inmunoanálisis se realizó un bioanálisis in vitro para detectar anticuerpos neutralizantes.

En los estudios pivotaes, la incidencia de formación de anticuerpos antiereumábicos entre los sujetos que habían recibido la dosis de 140 mg de Pasurta fue del 2,6%. Ninguno de ellos presentó actividad neutralizante in vitro. Las concentraciones mínimas medias de erenumab en la semana 12 eran un 40% menores en los sujetos con anticuerpos antiereumábicos que en los sujetos sin dichos anticuerpos. La formación de anticuerpos antiereumábicos no afectó la eficacia ni la seguridad del erenumab.

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

Interacciones:

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

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

El erenumab no es metabolizado por las enzimas del citocromo P450 y es improbable que cause alteraciones significativas en citocinas proinflamatorias capaces de afectar la expresión o la actividad de tales enzimas. Por eso mismo, no es probable que presente interacciones con medicamentos concurrentes que sean sustratos, inductores o inhibidores de las enzimas del citocromo P450.

Interferencia con pruebas diagnósticas y analíticas

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

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario: La dosis recomendada de Pasurta es de 140 mg por vía subcutánea una vez al mes.

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica

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

Población geriátrica

No se considera necesario hacer una recomendación concreta sobre ajuste de la dosis en los pacientes mayores de 65 años, pues no se dispone de suficiente información para determinar si responden de forma diferente de los sujetos más jóvenes.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. El análisis farmacocinético poblacional de los datos conjuntos de los ensayos clínicos efectuados con PASURTA no reveló diferencias en la farmacocinética del erenumab entre los pacientes con disfunción renal leve o moderada y los pacientes con función renal normal. No se han realizado estudios en pacientes con disfunción renal severa (filtración glomerular estimada [FGe] < 30 ml/min/1,73 m²).

Disfunción hepática

No se han realizado estudios clínicos para evaluar el efecto de la disfunción hepática.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Modo de administración

Pasurta se administra por vía subcutánea.

Pasurta está pensado para que el paciente se lo autoadministre.

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

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

Instrucciones importantes de uso

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

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

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

El capuchón de la aguja de la jeringa precargada y del autoinyector/pluma precargada de Pasurta contiene goma natural seca, que puede causar reacciones alérgicas en las personas sensibles al látex.

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 (NPI): fecha de distribución 7 de julio de 2017
- Declaración Sucinta (BSS): : fecha de distribución 7 de julio de 2017

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

- 1. El interesado debe allegar estudios clínicos con comparador activo teniendo en cuenta que existen múltiples alternativas disponibles (La Sala llama la atención sobre realizar estudios clínicos con placebo en condiciones médicas no desatendidas).**

2. Dada la cronicidad de la enfermedad y las características de la molécula los estudios deben tener mayor tiempo de seguimiento.
3. Los estudios clínicos deben establecer con claridad los criterios que permitan definir los diagnósticos de migraña o diferenciarlas de otros tipos de cefaleas

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe adjuntar plan de gestión del riesgo según lo establecido en la Guía para la presentación de la evaluación farmacológica para medicamento biológico

3.2.1.3 BAVENCIO®

Expediente : 20131917
Radicado : 2017115390
Fecha : 14/08/2017
Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada mL contiene 200mg de Avelumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable para perfusión intravenosa

Indicaciones: Bavencio® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células de Merkel metastásico (MCC).

Contraindicaciones: Ninguna

Precauciones y advertencias: La mayoría de las reacciones adversas con avelumab relacionadas con el sistema inmune fueron reversibles y se manejaron con la interrupción temporal o permanente de avelumab, la administración de corticoesteroides y/o cuidados de apoyo.

Para reacciones adversas que se sospechan tengan relación con el sistema inmune, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la gravedad de la reacción adversa, avelumab se debe retener y se deben administrar corticoesteroides. Si se utilizan corticoesteroides para tratar una reacción adversa, se debe iniciar una disminución de la duración de un mes como mínimo tras la mejora.

En los pacientes en los que las reacciones adversas relacionadas al sistema inmune no se pueden controlar con el uso de corticoesteroides, se puede considerar el uso de otros inmunosupresores sistémicos (ver endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune).

Neumonitis inmunitaria

La neumonitis inmunitaria, definida como la que requiere el uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, ocurrió en pacientes que recibían avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para signos y síntomas de neumonitis inmunitaria y se deben descartar otras causas diferentes a la neumonitis inmunitaria. La neumonitis sospechada se debe confirmar con una imagen radiográfica.

Se deben administrar corticoesteroides para eventos Grado ≥ 2 (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguido por una disminución gradual de corticoesteroide).

Avelumab debe ser suspendido para neumonitis inmunitaria Grado 2 hasta su resolución, y discontinuar permanentemente para neumonitis inmunitaria Grado ≥ 3 o Grado 2 recurrente.

Hepatitis inmunitaria

La hepatitis inmunitaria, definida como la que requiere el uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, ocurrió en pacientes que recibieron avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar cambios en la función hepática y hepatitis inmunitaria y se deben descartar otras causas distintas a la hepatitis inmunitaria. Se deben administrar corticoesteroides para eventos de Grado ≥ 2 (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides).

Avelumab debe ser suspendido para la hepatitis inmunitaria de Grado 2 hasta su resolución y discontinuado permanentemente para la hepatitis inmunitaria Grado ≥ 3 .

Colitis inmunitaria

La colitis inmunitaria, incluida la diarrea inmunitaria, definida como la que requiere el uso de corticosteroides y sin etiología alternativa clara, se produjo en pacientes que recibieron avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de colitis y se deben descartar otras causas que no sean la colitis inmunológica. Los corticosteroides se deben administrar para eventos de Grado ≥ 2 (dosis inicial de prednisona de 1 a 2 mg/kg/día o equivalente, seguido de una reducción de corticosteroides).

Avelumab debe ser suspendido para la colitis inmunitaria de Grado 2 o Grado 3 hasta su resolución, y discontinuado permanentemente para el grado 4 o la colitis inmunitaria recurrente Grado 3.

Endocrinopatías inmunitarias

Los trastornos de tiroides inmunitarios y la insuficiencia suprarrenal y la diabetes mellitus tipo 1 inmunitaria ocurrieron en pacientes que recibieron avelumab. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos clínicos y síntomas de endocrinopatías.

Trastornos de la tiroides (Hipotiroidismo / Hipertiroidismo)

Los trastornos de la tiroides pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según se indique en base a la evaluación clínica) y para detectar los síntomas clínicos de los trastornos tiroideos. Se debe manejar el hipotiroidismo con terapia de reemplazo y el hipertiroidismo con medicamentos anti-tiroideos según sea necesario.

Avelumab debe ser suspendido para los trastornos de la tiroides de Grado ≥ 3 .

Insuficiencia Suprarrenal

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal durante y después del tratamiento. Los corticosteroides se deben administrar (prednisona 1 a 2 mg/kg/día intravenosa o equivalente oral) para insuficiencia suprarrenal de Grado ≥ 3 seguido de una reducción gradual ≤ 10 mg/día.

Avelumab debe ser suspendido para la insuficiencia suprarrenal sintomática de Grado ≥ 3 .

Diabetes mellitus Tipo 1

Avelumab puede provocar diabetes mellitus Tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar hiperglucemia y otros signos y síntomas de diabetes. Iniciar el tratamiento con insulina para diabetes mellitus tipo 1. Avelumab se debe suspender y se deben administrar anti-hiperglucemiantes o insulina en pacientes con hiperglicemia grado ≥ 3 . El tratamiento con avelumab se debe reanudar cuando se haya alcanzado el control metabólico en el reemplazo de insulina o anti-hiperglucemiantes.

Nefritis y disfunción renal inmunitaria

Avelumab puede provocar nefritis inmunitaria, definida como la que requiere del uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, que se presenta en pacientes que reciben avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para identificar la creatinina sérica elevada antes y periódicamente durante el tratamiento. Se deben administrar corticoesteroides (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida por una disminución gradual de corticoesteroides) para nefritis Grado 2 o mayor, Avelumab se debe suspender para nefritis Grado 2 o Grado 3 hasta que se haya resuelto a Grado ≤ 1 , y discontinuar permanentemente para nefritis Grado 4.

Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmune

Otras reacciones adversas inmunitarias clínicamente importantes se reportaron en menos del 1% de los pacientes: miocarditis incluyendo resultados fatales, miositis, hipopituitarismo, uveítis, y síndrome Guillain-Barré.

Para las reacciones adversas inmunes sospechados, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o para descartar otras causas. Basado en la gravedad de la reacción adversa, avelumab debe ser suspendido y se deben administrar corticoesteroides. El tratamiento con avelumab se debe reanudar cuando la reacción adversa inmune regrese a Grado 1 o menos después de la disminución gradual del corticoide. Avelumab debe ser discontinuado permanentemente por cualquier reacción adversa inmune Grado 3 que se repita o para cualquier reacción adversa inmune Grado 4.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se presentaron reacciones relacionadas con la perfusión, las cuales pueden ser graves, en pacientes que reciben avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión incluyendo pirexia, escalofríos, enrojecimiento, hipotensión, disnea, sibilancias, dolor de espalda, dolor abdominal y urticaria.

Para las reacciones relacionadas con la perfusión de Grado 1, la velocidad de perfusión debe ser reducida en un 50% para la perfusión actual. Para los pacientes con reacciones relacionadas con la perfusión Grado 2, la perfusión tiene que discontinuarse temporalmente hasta que disminuya a Grado 1 o se resuelva, luego la perfusión se reiniciará con una velocidad de perfusión un 50% más lenta. Para las reacciones relacionadas con la perfusión de Grado ≥ 3 , se debe detener la perfusión el avelumab y se debe discontinuar permanentemente.

En caso de recurrencia de una reacción relacionada con la perfusión leve (Grado 1) o moderada (Grado 2), el paciente puede continuar recibiendo avelumab con

una estrecha vigilancia; se puede considerar la pre-medicación con paracetamol y antihistamínicos.

Reacciones adversas:

La seguridad de avelumab ha sido evaluada en un total de 1738 pacientes, en el estudio 001, un estudio de fase I, de un solo brazo, multicéntrico en pacientes con otros tumores sólidos (N=1650) y en el estudio 003, estudio de un solo brazo, multicéntrico con pacientes con MCC metastásico (N= 88).

Tabla 1: Reacciones adversas en pacientes con MCC metastásico en el estudio 003.

Reacciones adversas	Avelumab (N = 88)	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos de la sangre y sistema linfático		
Anemia	35	9
Linfopenia	49	19
Trombocitopenia	27	1
Neutropenia	6	1
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	23	0
Nausea	22	0
Constipación	17	1
Dolor abdominal ^e	16	2
Vómito	13	0
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Fatiga ^a	50	2
Reacción relacionada con la perfusión ^b	22	0
Edema periférico ^c	20	0
Investigaciones		
Aumento de la alaninoaminotransferasa (ALT)	20	5
Aumento de la aspartatoaminotransferasa (AST)	34	1
Aumento de la lipasa	14	4
Aumento de la amilasa	8	1
Hiperglucemia ^f	0	7
Aumento de bilirrubina	6	1
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Disminución del apetito	20	2
Disminución de peso	15	0
Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor musculo-esquelético ^d	32	2
Artralgia	16	1
Trastornos del sistema nervioso		
Mareo	14	0

Cefalea	10	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Tos	18	0
Disnea ^h	11	1
Reacciones de la piel y tejido subcutáneo		
Eritema ^f	22	0
Prurito ^g	10	0
Trastornos vasculares		
Hipertensión	13	6

- ^a Fatiga es un término compuesto que incluye fatiga y astenia.
- ^b Reacción relacionada con la perfusión es un término compuesto que incluye hipersensibilidad al fármaco, hipersensibilidad, escalofríos, pirexia, dolor de espalda, e hipotensión.
- ^c Edema periférico es un término compuesto que incluye edema periférico y tumefacción periférica.
- ^d Dolor musculoesquelético es un término compuesto que incluye dolor de espalda, mialgia, dolor de cuello, dolor en extremidad.
- ^e Dolor abdominal es un término compuesto que incluye dolor abdominal y dolor abdominal superior.
- ^f Eritema es un término compuesto que incluye eritema maculopapular, eritema, y dermatitis bollosa.
- ^g Prurito es un término compuesto que incluye prurito y prurito generalizado.
- ^h Disnea es un término compuesto que incluye disnea y disnea por esfuerzo.
- ⁱ Hiperglicemia limitada a eventos de Grado ≥ 3 debido a que las mediciones en ayunas no se obtuvieron rutinariamente.

Inmunogenicidad

De los 1738 pacientes tratados con avelumab 10 mg/kg como perfusión intravenosa cada 2 semanas, 1558 fueron evaluables para anticuerpos anti-fármaco emergentes al tratamiento (ADA) y 64 (4.1%) resultaron positivos. Basado en los datos disponibles, incluyendo la baja incidencia de inmunogenicidad, ADA contra avelumab no parece impactar la farmacocinética, seguridad y eficacia.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacciones con Avelumab en humanos.

Avelumab es metabolizado principalmente a través de rutas catabólicas. Por lo tanto, no se espera que Avelumab tenga interacciones medicamentosas con otros medicamentos.

Vía de administración: Perfusión intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y administración

Premedicación

Los pacientes tienen que ser pre-medicados con un antihistamínico y con paracetamol (acetaminofén) antes de las primeras 4 perfusiones de avelumab. La pre-medicación debe ser administrada para las dosis subsecuentes de avelumab con base en el juicio clínico y la presencia/gravedad de reacciones a las perfusiones previas.

Dosificación

La dosis recomendada de Bavencio® es 10 mg/Kg de peso corporal administrado de forma intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas.

La administración de Bavencio® debe continuar conforme al esquema recomendado mientras que se observe el beneficio o no se presente toxicidad inaceptable. Es recomendable que los pacientes estables clínicamente con evidencia inicial de progresión de la enfermedad permanezcan bajo tratamiento hasta que se confirme progresión de la enfermedad

Modificaciones al tratamiento

No se recomienda escalamiento o reducción de dosis. Puede ser necesario el retraso o interrupción de la dosis con base en la seguridad y tolerabilidad individual. Continuar utilizando Bavencio® en pacientes cuyas reacciones adversas se recuperaron a Grado 1 o se resolvieron.

Tabla 2: Lineamientos para la suspensión o discontinuación de Bavencio®

Reacción adversa relacionada con el tratamiento	Gravedad*	Modificación al tratamiento
Reacciones relacionadas con la perfusión	Grado 1 o Grado 2	Interrumpir o disminuir la velocidad de perfusión.
	Grado 3 o Grado 4	Discontinuar permanentemente.
Neumonitis	Neumonitis Grado 2	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
	Neumonitis Grado 3 o Grado 4 o neumonitis Grado 2 recurrente.	Discontinuar permanentemente.
Hepatitis	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanino aminotransferasa (ALT) mayor a 3 y hasta 5 veces el límite superior de lo normal (ULN) o bilirrubina total mayor a 1.5 hasta 3 veces ULN	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1
	AST o ALT mayor a 5 veces	Discontinuar

Reacción adversa relacionada con el tratamiento	Gravedad*	Modificación al tratamiento
	ULN o bilirrubina total mayor a 3 veces ULN	permanente.
Colitis	Colitis Grado 2 o Grado 3 o diarrea	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
	Colitis o diarrea Grado 4 o Colitis grado 3 recurrente	Discontinuar permanentemente.
Endocrinopatías (hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hiperglicemia)	Grado 3 o Grado 4	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
Nefritis y disfunción renal	Creatinina sérica mayor a 1.5 y hasta 6 veces el límite superior de la normal	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
	Creatinina sérica mayor a 6 veces el límite superior de la normal	Discontinuar permanentemente.
Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunológico (incluyendo miocarditis, miositis, hipopituitarismo, uveítis, síndrome de Guillain-Barré)	Para cualquiera de los siguientes: Signos clínicos o síntomas Grado 2 o Grado 3 de cualquier reacción adversa relacionada con el sistema inmune no descrita arriba.	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
	Para cualquiera de los siguientes: Reacción adversa Grado 4 que pone en riesgo la vida (excluyendo endocrinopatías controladas con terapia de reemplazo hormonal) Reacción adversa grado 3 recurrente relacionada con el sistema inmune Requisito de 10 mg por día o más de prednisona o equivalente por más de 12 semanas Reacciones adversas Grado 2 o Grado 3 persistentes relacionadas con el sistema inmune que duran 12 semanas o mas	Discontinuar permanentemente.

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 CCDS 1.0 May 2017

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 presentar evidencia clínica científica adicional que demuestre el beneficio frente al manejo estándar de la enfermedad.

Así mismo, la Sala solicita se aclare el por qué no se utilizó un brazo comparador para dimensionar con mayor objetividad el posible efecto placebo que se puede obtener de la participación de los sujetos en el estudio de investigación.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar caracterización molecular, biológica y fisicoquímica completa del principio activo y desarrollo de producción.

Así mismo, la Sala solicita adjuntar plan de gestión del riesgo según lo establecido en la Guía para la presentación de la evaluación farmacológica para medicamento biológico

3.2.1.4 Blicheni Kid Blicheni

Expediente : 20131588
Radicado : 2017111846
Fecha : 08/08/2017
Interesado : RB Pharmaceuticals S.A.S.

Composición:

Cada Sachet contiene 250mg de Bacillus Licheniformis
Cada Sachet contiene 500mg de Bacillus Licheniformis

Forma farmacéutica: Granulos

Indicaciones: Bacillus Licheniformis Gránulos se utilizan para el tratamiento de enteritis aguda y crónica, diarrea causada por bacterias o hongos. Los productos también se pueden utilizar para la prevención y el tratamiento del trastorno de la flora gastrointestinal causado por otras razones. Las indicaciones específicas se muestran a continuación.

- Tratamiento y prevención de diarrea infecciosa aguda y crónica de origen no específico, diarrea asociada a antibióticos, diarrea del viajero y bienestar general gastrointestinal.
- Co-prescribir con antibióticos para minimizar el daño ecológico de la flora intestinal
- Otras indicaciones incluyen la enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), síndrome del intestino irritable, disbacteriosis intestinal después de radioquimioterapia, estado post-operatorio y diarrea causada por cirrosis hepática o encefalopatía hepática.

Contraindicaciones: No hay ninguna contraindicación específica para Blicheni

Precauciones y advertencias:

Evite la combinación con medicamentos antibacterianos al usar el producto.

Este producto es una preparación que contiene organismos vivos, así que por favor no ponga en un lugar expuesto a temperaturas muy altas.

Reacciones adversas:

Blicheni es un producto muy seguro y bien tolerado con un uso extensivo y prolongado si la dosis es la correcta. El efecto secundario incluye estreñimiento, que es generalmente de intensidad leve, que se resolvieron espontáneamente y ocurrieron con una administración de dosis grande.

Interacciones:

Blicheni puede ser resistente a algunos antibióticos antibacterianos. Consulte a su médico si Blicheni necesita ser tomado junto con antibióticos antibacterianos. O dos productos deben ser tomados con un intervalo de tres horas.

Bismuto, ácido digálico, carbono medicinal o alcohol puede inhibir y adsorber la Bacteria viva, por lo que Blicheni no se puede tomar junto con las sustancias anteriores.

Dosificación y Grupo etario: Para los adultos, consumir 0,5 g por vez, 2-3 veces al día, doble para la primera vez. Para los niños, consumir 0,25 g por vez, 2-3 veces al día, doble para la primera vez.

Esta dosis puede ser aumentadas bajo recomendación del médico, sin ningún problema

Condición de venta: Venta Libre

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017111846

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar estudios clínicos adicionales que justifiquen la eficacia y seguridad de todas y cada una de las indicaciones solicitadas con mejor calidad metodológica.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar la información completa de la caracterización del proceso y del producto.

En cuanto al plan de gestión del riesgo la sala considera que deben adjuntarlo según lo establecido en la Guía para la presentación de la evaluación farmacológica para medicamento biológico (Incluye normas ICH)

3.2.2. MOLÉCULAS COMPETIDORAS

3.2.2.1. ZUMAB

Expediente : 20132084
Radicado : 2017117142
Fecha : 16/08/2017
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:

Cada vial contiene 150mg de trastuzumab
Cada vial contiene 440mg de trastuzumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para infusión

Indicaciones: -Carcinoma de mama: carcinoma de mama metastásico (CMM) herceptin® está indicado para el tratamiento de pacientes con CMM con sobreexpresión de her2: o en monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia contra su enfermedad metastásica; o en politerapia con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia contra su enfermedad metastásica; o en politerapia con un inhibidor de la aromatasa en los que presenten cmm con positividad de receptores hormonales.

-Carcinoma de mama precoz (cmp) herceptin® está indicado para el tratamiento del carcinoma de mama precoz (incipiente) HER2- positivo: o tras cirugía, quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y radioterapia (si procede). o tras quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel. o en combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino. o en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de herceptin® adyuvante en el carcinoma de mama localmente avanzado (incluido el cáncer inflamatorio) o tumores >2 cm de diámetro.

- Carcinoma gástrico avanzado: Herceptin® en combinación con capecitabina o 5-fluorouracilo i.v. y un derivado del platino está indicado como tratamiento de pacientes con adenocarcinoma del estómago o de la unión gastroesofágica her2-positivo que no hayan recibido previamente tratamiento anticanceroso de su enfermedad metastásica

Contraindicaciones: Herceptin® está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al trastuzumab o a cualquiera de los excipientes.

Disnea severa en reposo debido a complicaciones de malignidad avanzada o que requieren Oxigenoterapia complementaria.

Precauciones y advertencias:

Precauciones y Advertencias: con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial del producto administrado debe ser claramente registrado (o declarado) en el archivo del paciente.

El tratamiento con herceptin® debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes oncológicos.

Reacciones relacionadas con la infusión: tras la administración de la formulación i.v. de herceptin® se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI).

La premedicación puede contribuir a reducir las RRI. RRI graves descritas tras la administración I.V. de herceptin® han sido: disnea, hipotensión, sibilancias, broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria.

Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRI. La interrupción de la infusión I.V. puede ayudar a controlar dichos síntomas; una vez que remitan, puede reanudarse la infusión. Como tratamiento de estos síntomas pueden administrarse analgésicos o antipiréticos, como la meperidina y el paracetamol, o antihistamínicos, como la difenhidramina.

Con medidas de apoyo como la administración de oxígeno, beta-agonistas o corticosteroides se han tratado con éxito reacciones graves. En raras ocasiones, estas reacciones han tenido un desenlace fatal.

Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir una reacción fatal a la infusión. El tratamiento de estos pacientes exige una precaución extrema, y conviene sopesar sus riesgos y beneficios individualmente.

Reacciones pulmonares: se han descrito episodios pulmonares graves tras la comercialización de herceptin®. Estos episodios han tenido ocasionalmente un desenlace fatal y pueden producirse como parte de una RRI o presentarse con algún retardo. Se han notificado asimismo casos de enfermedad pulmonar intersticial manifestada como infiltración pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo o insuficiencia respiratoria. Entre los factores de riesgo asociados a enfermedad pulmonar intersticial se halla el uso previo o concomitante con otras terapias antineoplásicas que se sabe comportan dicho riesgo, como son los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia.

Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir un episodio pulmonar. Por consiguiente, no se debe administrar herceptin a estos pacientes.

Disfunción cardíaca: consideraciones generales: los pacientes tratados con herceptin® pueden correr un mayor riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clase II-IV de la clasificación de la New York Heart Association [NYHA]) o disfunción cardíaca asintomática. Episodios tales se han observado en pacientes tratados con herceptin® en monoterapia o en combinación con taxanos.

después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). La intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con el fallecimiento del paciente afectado. El tratamiento de pacientes con un riesgo cardíaco incrementado (por ejemplo, hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias documentada, icc, disfunción diastólica, edad elevada) exige precaución especial.

Dado que su semivida es de 28-38 días, el trastuzumab puede permanecer en la circulación hasta 27 semanas tras la retirada de herceptin®. Los pacientes que reciben antraciclinas después de retirado herceptin® también pueden correr un mayor riesgo de disfunción cardíaca. En la medida de lo posible, los médicos deben evitar las antraciclinas hasta 27 semanas después de retirado herceptin®. Si se administran antraciclinas, debe vigilarse estrechamente la función cardíaca del paciente. los pacientes candidatos al tratamiento con herceptin®, sobre todo los que hayan recibido previamente antraciclinas, deben someterse a un reconocimiento médico del estado cardíaco que comprenda anamnesis, exploración física, electrocardiografía (ECG), ecocardiografía y/o ventriculografía isotópica (MUGA).

El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes con disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de ICC. la evaluación del estado cardíaco como la realizada inicialmente debe repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras su finalización hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de herceptin®. Si la FEVI cae en 10 puntos del valor basal y por debajo del 50%, se debe detener la administración de herceptin® y repetir la determinación de la fevi dentro de las 3 semanas siguientes, aproximadamente. Si entretanto no ha mejorado la fevi o incluso ha disminuido aún más, se considerará decididamente la conveniencia de retirar herceptin®, salvo si se estima que los beneficios para el paciente sobrepasan a los riesgos. la realización de controles clínicos más frecuentes (por ejemplo, cada 6-8 semanas) puede beneficiar a los pacientes con una disfunción cardíaca asintomática. En el caso de que la función ventricular experimente un descenso continuado, aunque el paciente se mantenga asintomático, el médico debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento si no ha observado ningún beneficio clínico de herceptin®.

No se han realizado estudios prospectivos sobre la seguridad de continuar o reanudar la administración de herceptin® en pacientes que hayan sufrido disfunción cardíaca. Si se presenta insuficiencia cardiaca sintomática durante el tratamiento con herceptin, se la debe tratar con los medicamentos habituales contra la insuficiencia cardíaca (ic).

La retirada de herceptin® debe considerarse muy firmemente en presencia de IC clínicamente importante, salvo que los beneficios para el paciente se estimen superiores a los riesgos. En los estudios clínicos fundamentales, la mayoría de los pacientes que sufrieron IC o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la IC, consistente en un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o un bloqueante del receptor de la angiotensina (BRA) y un betabloqueante.

La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos de estar beneficiándose clínicamente de herceptin® prosiguieron el tratamiento con herceptin sin nuevos efectos cardíacos.

Carcinoma de mama metastásico (CMM): herceptin y antraciclinas no deben administrarse concomitantemente a pacientes con CMM. **carcinoma de mama precoz (CMP):** en pacientes con CMP, la evaluación del estado cardíaco como la realizada inicialmente debe repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras su finalización hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de herceptin®. Se recomienda que los pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas permanezcan en observación y se evalúe su estado una vez al año hasta transcurridos 5 años desde la última administración de herceptin® o durante más tiempo en presencia de un descenso continuo de la FEVI. Se excluyó de los estudios clínicos con herceptin® como tratamiento adyuvante del carcinoma de mama a los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (im), angina de pecho que requiriese medicación, ICC (NYHA II - IV) en el pasado o en ese momento, otro tipo de miocardiopatía, arritmia cardíaca que requiriese medicación, valvulopatía clínicamente importante, hipertensión mal controlada (apto los pacientes con hipertensión controlada con medicación estándar) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos.

Tratamiento adyuvante: herceptin® y antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante. En pacientes con CMP se ha observado un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando herceptin® se administró tras quimioterapia con antraciclinas en comparación con la administración con un régimen de docetaxel y carboplatino sin antraciclinas. La incidencia fue más pronunciada cuando herceptin® se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los episodios cardíacos sintomáticos se produjeron en los primeros 18 meses. los factores de riesgo de episodio cardíaco identificados en cuatro estudios de uso adyuvante a gran escala fueron: edad avanzada (>50 años), cifras basales de fevi bajas y en descenso (<55%), cifras de fevi bajas antes o después de iniciarse la administración del paclitaxel, tratamiento con herceptin® y uso previo o concomitante de fármacos antihipertensivos. En

pacientes tratados con herceptin® después de finalizada la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció con una dosis acumulativa alta de antraciclinas antes de comenzar la administración de herceptin® y un índice de masa corporal (IMC) alto.

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante: en pacientes con CMP aptos para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, el uso concomitante de herceptin® y antraciclinas exige especial precaución y debe estar limitado a los pacientes que no hayan recibido antes quimioterapia.

La dosis acumulativa máxima de los regímenes antraciclínicos de dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m² (doxorubicina) o 360 mg/m² (epirubicina). Si un paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y herceptin como tratamiento neoadyuvante, no se le debe administrar ninguna nueva quimioterapia citotóxica tras la cirugía. La experiencia clínica en el uso neoadyuvante-adyuvante se limita a pacientes mayores de 65 años.

Alcohol bencílico: no contiene alcohol bencílico

Reacciones adversas:

Los efectos secundarios más comunes o graves con Herceptin son problemas cardíacos, infecciones, problemas pulmonares y sanguíneos y reacciones relacionadas con la administración de Herceptin.

En el estudio que comparó Herceptin administrado bajo la piel y por infusión en una vena, se han notificado algunos efectos secundarios con más frecuencia con Herceptin administrado bajo la piel: infecciones con o sin neutropenia (bajos niveles de neutrófilos, un tipo de glóbulos blancos) Problemas cardíacos, reacciones relacionadas con la administración de Herceptin y presión arterial alta. Para la lista completa de todos los efectos secundarios comunicados con Herceptin, consulte el inserto.

Herceptin no debe utilizarse en personas hipersensibles (alérgicas) al trastuzumab, proteínas de ratón o a cualquiera de los demás componentes. No debe utilizarse en pacientes que tienen problemas respiratorios graves cuando están en reposo debido a un cáncer avanzado o que necesitan oxigenoterapia.

Herceptin puede causar cardiotoxicidad (daño al corazón), incluyendo insuficiencia cardíaca (cuando el corazón no funciona tan bien como debería). Se debe tener cuidado si se administra a pacientes que ya tienen problemas cardíacos o presión arterial alta, y todos los pacientes deben ser monitoreados durante y después del tratamiento para controlar su corazón

Interacciones: No se han realizado estudios formales de interacciones. Según los resultados del análisis farmacocinético poblacional no se han observado

interacciones clínicamente significativas con la medicación concomitante usada en los ensayos clínicos.

Vía de administración: Vía IV exclusivamente

Dosificación y Grupo etario:

Cuando se administra como una infusión en una vena, Herceptin se administra más de 90 minutos cada semana o cada tres semanas para el cáncer de mama, y cada tres semanas para el cáncer gástrico. Para el cáncer de mama temprano, el tratamiento se administra durante un año o hasta que la enfermedad vuelve, y para el cáncer de mama metastásico o gástrico, el tratamiento se continúa mientras siga siendo eficaz. La dosis recomendada depende del peso corporal del paciente y depende de la afección a tratar y de si Herceptin se administra semanalmente o tres veces a la semana.

La infusión puede estar asociada con reacciones alérgicas, por lo que el paciente debe ser monitorizado durante y después de la infusión. Los pacientes que toleran la primera infusión de 90 minutos pueden recibir infusiones posteriores durante 30 minutos.

Cuando se administra como una inyección bajo la piel, la dosis recomendada de Herceptin no depende del peso corporal del paciente y es de 600 mg durante 2 a 5 minutos cada tres semanas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017117142
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017117142

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 información que figura en la tabla número 7 referente a la tasa de respuesta objetiva a la semana 25 ya que aparece el producto mabthera (Rituximab) como comparador.

Adicionalmente, la Sala solicita al interesado se elimine de los anexos (inserto, información para prescribir entre otros) el nombre comercial de Herceptin salvo en su referencia como producto comparador.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe adjuntar el plan de gestión del riesgo según lo establecido en la Guía para la presentación de la evaluación farmacológica para medicamento biológico.

3.2.2.2 KANJINTI® 150 mg KANJINTI® 420 mg

Expediente : 20131866
Radicado : 2017114836
Fecha : 11/08/2017
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene 150 mg de trastuzumab
Cada vial contiene 420 mg de trastuzumab

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado de solución para infusión

Indicaciones:

Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Kanjinti está indicado para el tratamiento de pacientes con CMM con sobreexpresión de HER2:

- En monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia contra su enfermedad metastásica;
- En politerapia con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia contra su enfermedad metastásica;
- En politerapia con un inhibidor de la aromatasa en los que presenten CMM con positividad de receptores hormonales.

Cáncer de mama precoz (CMP)

Kanjinti está indicado para el tratamiento del cáncer de mama precoz (incipiente) HER2- positivo:

- Tras cirugía, quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y radioterapia (si procede);
- Tras quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel;
- En combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino;
- En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de KANJINTI adyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado (incluido el cáncer inflamatorio) o tumores > 2 cm de diámetro.

Cáncer gástrico avanzado (CGA)

Kanjinti en combinación con capecitabina o 5-fluorouracilo IV y un derivado del platino está indicado como tratamiento de pacientes con adenocarcinoma del estómago o de la unión gastroesofágica HER2-positivo que no hayan recibido previamente tratamiento anticanceroso de su enfermedad metastásica

Contraindicaciones:

Kanjinti está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a trastuzumab o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias:

El tratamiento con Kanjinti debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes oncológicos.

Reacciones relacionadas con la infusión o la administración

Tras la administración de trastuzumab se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRIs) y reacciones relacionadas con la administración (RRAs). Es posible que, desde el punto de vista clínico, resulte difícil distinguir las RRIs y las RRAs de las reacciones de hipersensibilidad. La premedicación puede reducir el riesgo de las RRIs y de RRAs. Entre las RRIs y las RRAs graves que se han notificado con la administración de trastuzumab se encuentran las siguientes: disnea, hipotensión, sibilancias, broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria, taquiarritmia supraventricular y urticaria.

Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRIs y RRAs. La interrupción de la infusión IV puede ayudar a controlar dichos síntomas; la infusión se puede reanudar cuando remitan los síntomas. Estos síntomas pueden tratarse con un analgésico y antipirético, como la meperidina (petidina) o paracetamol, o

con un antihistamínico, como la difenhidramina. Las reacciones graves se han tratado satisfactoriamente con medidas de apoyo, como la administración de oxígeno, agonistas adrenérgicos β y corticosteroides. En raras ocasiones, estas reacciones han tenido un desenlace mortal. Los pacientes que padecen disnea en reposo debido al cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de sufrir una reacción mortal a la infusión. Por ello hay que tratar a estos pacientes con extrema precaución, sopesando en cada caso los riesgos y los posibles beneficios.

Reacciones pulmonares:

Se han descrito eventos pulmonares graves con el uso de trastuzumab por vía IV después de la comercialización. Estos eventos a veces tienen un desenlace mortal y pueden formar parte de una RRI o ser una reacción retardada. Asimismo se han referido casos de neumopatía intersticial, como infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria.

Entre los factores de riesgo asociados a la neumopatía intersticial se encuentran la administración previa o concomitante de otras terapias antineoplásicas asociadas a la neumopatía intersticial, como los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo debida a complicaciones del cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de eventos pulmonares. Por consiguiente, no se debe administrar Kanjinti a estos pacientes.

Disfunción cardíaca:

Consideraciones generales

Los pacientes tratados con trastuzumab pueden tener mayor riesgo de sufrir una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clase II-IV de la clasificación de la New York Heart Association [NYHA]) o una disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes tratados con trastuzumab en monoterapia o en combinación con taxanos después de una quimioterapia que contenía antraciclina (doxorubicina o epirubicina). Su intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con el fallecimiento. Además, se debe tener especial precaución al tratar a pacientes con riesgo cardíaco elevado (por ejemplo: pacientes con hipertensión arterial, arteriopatía coronaria documentada, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), disfunción diastólica, edad avanzada).

Las simulaciones del modelo farmacocinético (FC) poblacional indican que **trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 7 meses después de suspender el tratamiento con Kanjinti. Los pacientes que reciben antraciclina tras**

interrumpir el tratamiento con Kanjinti posiblemente tienen también un mayor riesgo de disfunción cardíaca. En la medida de lo posible, los médicos evitarán la terapia con antraciclinas hasta 7 meses después de concluida la administración de Kanjinti. Si se utilizan antraciclinas, se controlará estrechamente la función cardíaca del paciente.

Los pacientes aptos para el tratamiento con Kanjinti, sobre todo los que hayan recibido previamente alguna antraciclina, deben someterse a una evaluación cardíaca inicial que comprenda la anamnesis y la exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA). El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes que desarrollen una disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de ICC. La evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su finalización, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Kanjinti.

Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) cae 10 puntos respecto al valor inicial o hasta un valor $< 50\%$, se suspenderá la administración de Kanjinti y se repetirá la evaluación de la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si la FEVI no mejora o incluso empeora, o si el paciente ha presentado una ICC importante desde el punto de vista clínico, se planteará decididamente la suspensión de Kanjinti, a no ser que se considere que los beneficios superan a los riesgos en el paciente afectado.

Se debe controlar con mayor frecuencia (por ejemplo, cada 6-8 semanas) a los pacientes que presenten una disfunción cardíaca asintomática. Si muestran una reducción mantenida de la función ventricular izquierda pero siguen estando asintomáticos, el médico debe plantearse la posibilidad de suspender el tratamiento si no se evidencia ningún beneficio clínico con Kanjinti.

No se ha estudiado prospectivamente la seguridad de la reanudación o la continuación del tratamiento con trastuzumab en pacientes que hayan sufrido una disfunción cardíaca. Si durante el tratamiento con Kanjinti desarrolla el paciente una insuficiencia cardíaca sintomática, se debe administrar el tratamiento habitual para esta afección. En los ensayos clínicos fundamentales, la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca, consistente en un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o un bloqueante de los receptores de la angiotensina y un bloqueante adrenérgico β . La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos del beneficio clínico de trastuzumab prosiguieron el tratamiento sin sufrir nuevos eventos cardíacos clínicos.

Cáncer de mama metastásico (CMM)

No debe administrarse concomitantemente Kanjinti y antraciclinas en el tratamiento del CMM.

Cáncer de mama precoz (CMP)

En las pacientes con CMP, la evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su conclusión, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Kanjinti. Se recomienda prolongar la vigilancia de las pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas, evaluando su estado una vez al año hasta que hayan transcurrido 5 años desde la última administración de Kanjinti, o durante más tiempo si se observa un descenso continuo de la FEVI.

Se excluyó de los estudios clínicos con trastuzumab como tratamiento adyuvante del cáncer de mama a las pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, angina de pecho que requiriese medicación, insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-IV según la clasificación de la NYHA) o antecedentes de esta afección, otras miocardiopatías, arritmia cardíaca que precisara medicación, valvulopatía cardíaca clínicamente significativa, hipertensión arterial mal controlada (podían participar las pacientes con hipertensión arterial controlada con la medicación habitual) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos.

Tratamiento adyuvante

Kanjinti y las antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante.

En pacientes con CMP se observó un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando trastuzumab IV se administró después de la quimioterapia con antraciclinas, en comparación con la administración con un régimen sin antraciclinas, como el docetaxel y el carboplatino. La incidencia fue más pronunciada cuando trastuzumab se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los eventos cardíacos sintomáticos tuvieron lugar en los 18 primeros meses.

Los factores de riesgo de eventos cardíacos identificados en cuatro estudios a gran escala del uso en el tratamiento adyuvante fueron los siguientes: edad avanzada (> 50 años), FEVI inicial baja y en descenso (< 55%), FEVI baja antes o después de iniciar el tratamiento con paclitaxel, el tratamiento con trastuzumab y uso previo o concomitante de antihipertensores. En pacientes que recibieron

trastuzumab tras concluir la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció a una elevada dosis acumulada de antraciclinas administrada antes de comenzar el tratamiento con trastuzumab y a un índice de masa corporal (IMC) alto (IMC > 25 kg/m²).

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En pacientes con CMP aptas para recibir tratamiento neoadyuvante-adyuvante se usará Kanjinti junto con antraciclinas con precaución, y siempre y cuando no hayan recibido quimioterapia previamente. La dosis acumulada máxima de los regímenes terapéuticos con antraciclinas en dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m² (doxorubicina) o 360 mg/m² (epirubicina).

Si la paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y Kanjinti como tratamiento neoadyuvante, no se debe administrar ninguna quimioterapia antineoplásica adicional después de la cirugía.

La experiencia clínica en el tratamiento neoadyuvante-adyuvante es limitada en pacientes mayores de 65 años.

Alcohol bencílico

El alcohol bencílico, utilizado como conservante en el agua bacteriostática para inyectables de los viales multidosis de 420 mg, se ha asociado con toxicidad en recién nacidos y niños de hasta 3 años. Cuando se vaya a administrar Kanjinti a un paciente con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, se debe reconstituir con agua para inyectables y utilizar una sola dosis por vial de Kanjinti. Se desechará el contenido que no se haya utilizado

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Entre las reacciones adversas más graves y/o frecuentes comunicadas hasta la fecha con el uso de trastuzumab se encuentran disfunción cardíaca, reacciones relacionadas con la infusión, hematotoxicidad (en particular neutropenia), infecciones y eventos adversos pulmonares.

Tabla de reacciones adversas

En esta sección, se definen las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada

grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

En la Tabla 1 se presentan las reacciones adversas notificadas en relación con el uso de trastuzumab intravenoso, solo o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotaes y en la fase de postcomercialización.

Todos los términos incluidos se basan en los porcentajes más altos observados en los ensayos clínicos pivotaes.

Tabla 1: Reacciones Adversas Notificadas con Trastuzumab Intravenoso en Monoterapia o en Combinación con Quimioterapia en los Ensayos Clínicos Pivotaes y en la Post-Comercialización

Sistema de clasificación	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección	Muy frecuentes
	Nasofaringitis	Muy frecuentes
	Sepsis neutropénica	Frecuentes
	Cistitis	Frecuentes
	Herpes zoster	Frecuentes
	Gripe	Frecuentes
	Sinusitis	Frecuentes
	Infección cutánea	Frecuentes
	Rinitis	Frecuentes
	Infección del tracto respiratorio	Frecuentes
	Infección del tracto urinario	Frecuentes
	Erisipela	Frecuentes
	Celulitis	Frecuentes
	Faringitis	Frecuentes
Sepsis	Poco frecuentes	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. Quistes y pólipos)	Progresión de la neoplasia maligna	Frecuencia no conocida
	Progresión de la neoplasia	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril	Muy frecuentes
	Anemia	Muy frecuentes
	Neutropenia	Muy frecuentes
	Disminución del recuento de células blancas/Leucopenia	Muy frecuentes
	Trombocitopenia	Muy frecuentes
	Hipoprotrombinemia	Frecuencia no conocida
	Trombocitopenia inmune	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuentes
	*Reacción anafiláctica	Frecuencia no conocida

inmunológico	*Shock anafiláctico	Frecuencia no
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de peso/Pérdida de	Muy frecuentes
	Anorexia	Muy frecuentes
	Hipercalemia	Frecuencia no
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuentes
	Ansiedad	Frecuentes
	Depresión	Frecuentes
	Alteración del pensamiento	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	¹ Temblor	Muy frecuentes
	Vértigo	Muy frecuentes
	Cefalea	Muy frecuentes
	Parestesia	Muy frecuentes
	Disgeusia	Muy frecuentes
	Neuropatía periférica	Frecuentes
	Hipertonía	Frecuentes
	Somnolencia	Frecuentes
	Ataxia	Frecuentes
	Paresia	Raras
	Edema cerebral	Frecuencia no
Trastornos oculares	Conjuntivitis	Muy frecuentes
	Aumento del lagrimeo	Muy frecuentes
	Sequedad ocular	Frecuentes
	Papiloedema	Frecuencia no
	Hemorragia retinal	Frecuencia no
Trastornos del oído y del	Sordera	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	¹ Disminución de la presión sanguínea	Muy frecuentes
	¹ Aumento de la presión sanguínea	Muy frecuentes
	¹ Latido irregular del corazón	Muy frecuentes
	¹ Palpitaciones	Muy frecuentes
	¹ Aleteo cardiaco	Muy frecuentes
	Disminución de la fracción de	Muy frecuentes
	*Falla cardiaca (congestiva)	Frecuentes
	⁺¹ Taquiarritmia supraventricular	Frecuentes
	Cardiomiopatía	Frecuentes
	Derrame pericárdico	Poco frecuentes
	Shock cardiogénico	Frecuencia no
	Pericarditis	Frecuencia no
	Bradicardia	Frecuencia no
	Ritmo de galope	Frecuencia no
Trastornos vasculares	Sofocos	Muy frecuentes
	⁺¹ Hipotensión	Frecuentes
	Vasodilatación	Frecuentes
Trastornos respiratorios,	⁺¹ Sibilancia	Muy frecuentes
	*Disnea	Muy frecuentes

torácicos y mediastínicos	Tos	Muy frecuentes
	Epistaxis	Muy frecuentes
	Rinorrea	Muy frecuentes
	*Neumonía	Frecuentes
	Asma	Frecuentes
	Alteración pulmonar	Frecuentes
	*Derrame pleural	Frecuentes
	Neumonitis	Raras
	*Fibrosis pulmonar	Frecuencia no
	*Dificultad respiratoria	Frecuencia no
	*Fallo respiratorio	Frecuencia no
	*Infiltración pulmonar	Frecuencia no
	*Edema pulmonar agudo	Frecuencia no
	*Síndrome de dificultad respiratoria aguda	Frecuencia no conocida
	*Broncoespasmo	Frecuencia no
	*Hipoxia	Frecuencia no
	*Descenso en la saturación de	Frecuencia no
	Edema laríngeo	Frecuencia no
	Ortopnea	Frecuencia no
	Edema pulmonar	Frecuencia no
Enfermedad pulmonar intersticial	Frecuencia no	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuentes
	Vómitos	Muy frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes
	¹ Inflamación labial	Muy frecuentes
	Dolor abdominal	Muy frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes
	Estreñimiento	Muy frecuentes
	Estomatitis	Muy frecuentes
	Pancreatitis	Frecuentes
	Hemorroides	Frecuentes
	Xerostomía	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Lesión traumática hepatocelular	Frecuentes
	Hepatitis	Frecuentes
	Dolor a la palpación del hígado	Frecuentes
	Ictericia	Raras
	Fallo hepático	Frecuencia no
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Muy frecuentes
	Rash	Muy frecuentes
	¹ Inflamación facial	Muy frecuentes
	Alopecia	Muy frecuentes
	Alteración de las uñas	Muy frecuentes
	Síndrome de eritrodisestesia	Muy frecuentes

	Acné	Frecuentes
	Xerodermia	Frecuentes
	Equimosis	Frecuentes
	Hiperhidrosis	Frecuentes
	Erupción maculopapular	Frecuentes
	Prurito	Frecuentes
	Onicoclasia	Frecuentes
	Dermatitis	Frecuentes
	Urticaria	Poco frecuentes
	Angioedema	Frecuencia no
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy frecuentes
	Tensión muscular	Muy frecuentes
	Mialgia	Muy frecuentes
	Artritis	Frecuentes
	Dolor de espalda	Frecuentes
	Dolor óseo	Frecuentes
	Espasmos musculares	Frecuentes
	Dolor de cuello	Frecuentes
	Dolor en una extremidad	Frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Trastorno renal	Frecuentes
	Glomerulonefritis membranosa	Frecuencia no
	Glomerulonefropatía	Frecuencia no
	Fallo renal	Frecuencia no
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Oligohidramnios	Frecuencia no
	Hipoplasia renal	Frecuencia no
	Hipoplasia pulmonar	Frecuencia no
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Inflamación de la mama /mastitis	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia	Muy frecuentes
	Dolor torácico	Muy frecuentes
	Escalofrío	Muy frecuentes
	Fatiga	Muy frecuentes
	Síntomas gripales	Muy frecuentes
	Reacción relacionada con la infusión	Muy frecuentes
	Dolor	Muy frecuentes
	Pirexia	Muy frecuentes
	Inflamación de la mucosa	Muy frecuentes
	Edema periférico	Muy frecuentes
	Malestar	Frecuentes
	Edema	Frecuentes

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de	Contusión	Frecuentes
--	-----------	------------

* Indica reacciones adversas reportadas que han sido asociadas a un desenlace de muerte.

¹ Indica reacciones adversas reportadas que han sido en su mayoría asociadas con reacciones relacionadas con la infusión. Los porcentajes específicos para estas reacciones no están disponibles.

* Observado con la quimioterapia combinada seguida de antraciclinas y combinado con taxanos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Disfunción cardíaca

La insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA Clase II-IV) es una reacción adversa común a trastuzumab y se ha asociado a un desenlace de muerte. Se han observado signos y síntomas de disfunción cardíaca tales como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, galope S3 o disminución de la fracción de eyección ventricular en los pacientes tratados con trastuzumab.

En ensayos clínicos pivotaes de trastuzumab adyuvante administrado en combinación con quimioterapia, la incidencia de disfunción cardíaca grado 3/4 (concretamente insuficiencia cardíaca congestiva sintomática) fue similar a la de los pacientes que recibieron quimioterapia sola (i.e. no recibieron trastuzumab) y en pacientes a los que se les administró trastuzumab secuencialmente después de un taxano (0,3%-0,4%). La tasa fue mayor en los pacientes a los que se les administró trastuzumab simultáneamente con un taxano (2,0%). En el tratamiento neoadyuvante, la experiencia de la administración simultánea de trastuzumab con esquemas de antraciclinas a dosis bajas es limitada.

Cuando se administró trastuzumab tras terminar la quimioterapia adyuvante, se observó fallo cardíaco NYHA clase III-IV en un 0,6% de los pacientes en el grupo de un año después de una mediana de seguimiento de 12 meses. En el estudio BO16348, después de una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de ICC grave (NYHA Clase III y IV) tras 1 año de tratamiento en el brazo de trastuzumab fue de 0,8%, y la tasa de disfunción ventricular izquierda asintomática y sintomática leve fue de 4,6%.

La reversibilidad de la ICC grave (definida como una secuencia de al menos dos valores consecutivos de FEVI \geq 50% después de un evento) fue evidente para el 71,4% de los pacientes tratados con trastuzumab. La reversibilidad de la



disfunción ventricular izquierda asintomática y sintomática leve se demostró para el 79,5% de las pacientes. Aproximadamente un 17% de los eventos relacionados con disfunción cardíaca, ocurrieron después de terminar con trastuzumab.

En los ensayos pivotaes en metástasis de trastuzumab intravenoso, la incidencia de alteración cardíaca varió entre 9% y 12% cuando se dio en combinación con paclitaxel comparado con 1% a 4% para paclitaxel solo. En monoterapia, la incidencia fue 6% a 9%. La tasa mayor de disfunción cardíaca se observó en los pacientes que estaban recibiendo trastuzumab simultáneamente con antraciclina/ciclofosfamida (27%), y fue significativamente mayor que con antraciclina/ciclofosfamida sola (7% a 10%). En un ensayo posterior con monitorización prospectiva de la función cardíaca, la incidencia de ICC sintomática fue de 2,2% en los pacientes que estaban recibiendo trastuzumab y docetaxel, comparado con 0% en los pacientes que recibían solo docetaxel.

La mayoría de los pacientes (79%) que desarrollaron disfunción cardíaca en estos ensayos experimentaron una mejoría después de recibir el estándar de tratamiento para la ICC.

Reacciones a la infusión, reacciones de tipo alérgico e hipersensibilidad

Se estima que aproximadamente el 40% de los pacientes tratados con trastuzumab presentarán alguna reacción relacionada con la infusión. Sin embargo, la mayoría de estas reacciones son de intensidad leve a moderada (sistema de graduación NCI-CTC) y tienden a ocurrir al inicio del tratamiento, i.e. en la primera, segunda o tercera infusión, reduciéndose su frecuencia en las infusiones posteriores. Estas reacciones incluyen escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno, dificultad respiratoria, rash, náuseas, vómitos y cefalea. La tasa de reacciones relacionadas a la infusión de todos los niveles varía entre los ensayos dependiendo de la indicación, metodología de la recolección de datos y si trastuzumab fue administrado simultáneamente con quimioterapia o como monoterapia.

Las reacciones anafilácticas graves que requieren intervención inmediata adicional, pueden ocurrir durante la primera o segunda infusión de trastuzumab y han sido asociadas con un desenlace de muerte. Se han observado reacciones anafilactoides en casos aislados.

Hematotoxicidad

Muy frecuentemente ocurre neutropenia febril, leucopenia, anemia, trombocitopenia y neutropenia. No se conoce la frecuencia de aparición de la hipoprotrombinemia. El riesgo de neutropenia puede verse ligeramente

incrementado cuando trastuzumab se administra con docetaxel seguido de un tratamiento con antraciclina.

Reacciones pulmonares

Se producen reacciones adversas pulmonares graves con el uso de trastuzumab y se han asociado a un desenlace mortal. Estas incluyen entre otras: infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria .

Inmunogenicidad

En el marco del tratamiento neoadyuvante-adyuvante del CMP, el 8,1% (24/296) de los pacientes tratados con trastuzumab intravenoso desarrollaron anticuerpos frente a trastuzumab (independientemente de la presencia de anticuerpos antes de iniciar el tratamiento). Se detectaron anticuerpos anti-trastuzumab neutralizantes en muestras posteriores a las iniciales en 2 de 24 pacientes tratados con trastuzumab intravenoso.

No se conoce la relevancia clínica de estos anticuerpos. Sin embargo, la farmacocinética, la eficacia (determinada por la respuesta patológica completa [pCR, por sus siglas en inglés]) y la seguridad determinada por la aparición de reacciones relacionadas con la administración (RRAs) de trastuzumab intravenoso, no parecieron verse afectadas negativamente por estos anticuerpos.

No hay datos disponibles de inmunogenicidad para trastuzumab en cáncer gástrico.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacciones de medicamentos. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre trastuzumab y los medicamentos concomitantes usados en los ensayos clínicos.

La administración de docetaxel, carboplatino o anastrozol con trastuzumab no pareció afectar la farmacocinética de trastuzumab.

La exposición a paclitaxel y doxorubicina (y sus principales metabolitos 6- α hidroxil-paclitaxel, AP, y doxorubicinol, DOL) no se alteró por la presencia de trastuzumab.

Sin embargo, trastuzumab podría aumentar la exposición total de un metabolito de la doxorubicina, (7-deoxi-13 dihidro-doxorubicinona, D7D). La bioactividad de D7D y el impacto clínico del aumento de este metabolito no estaba claro. No se observó ningún efecto de doxorubicina y paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

Los resultados de un subestudio de la farmacocinética de capecitabina y cisplatino administrados con o sin trastuzumab sugirieron que la exposición a los metabolitos bioactivos de capecitabina (p. ej., 5-FU) no estaba afectada por la administración concomitante de cisplatino, ni por la administración concomitante de cisplatino más trastuzumab.

Sin embargo, la capecitabina por sí misma mostró concentraciones más altas y una semivida mayor cuando se combinaba con trastuzumab. Los datos también sugirieron que la farmacocinética de cisplatino no estaba afectada por el uso concomitante de capecitabina ni por el uso concomitante de capecitabina más trastuzumab.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Es obligatorio realizar el test para estudiar el HER2 antes de iniciar la terapia. El tratamiento con KANJINTI únicamente debe iniciarse por un especialista con experiencia en la administración de quimioterapia citotóxica y únicamente debe ser administrado por un profesional sanitario.

La formulación de KANJINTI intravenoso no está prevista para la administración subcutánea y se debe administrar solamente mediante infusión intravenosa.

Para evitar errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurar que el medicamento que se está preparando y administrando es KANJINTI (trastuzumab) y no KADCYLA® (trastuzumab emtansina).

La dosis de inicio de KANJINTI se debe administrar como infusión intravenosa durante 90 minutos. No administrar como pulso o bolo intravenoso. La infusión intravenosa de KANJINTI debe ser administrada por un profesional sanitario entrenado en el manejo de anafilaxis y con un kit de emergencia disponible. Si la dosis de inicio es bien tolerada, las dosis siguientes pueden administrarse en infusión de 30 minutos.

Se debe observar a los pacientes durante al menos seis horas desde el comienzo de la primera infusión y durante dos horas desde el comienzo de las siguientes infusiones, para detectar síntomas tales como fiebre y escalofríos u otros síntomas.

relacionados con la infusión (ver secciones 4.4 y 4.8). La interrupción de la infusión puede ayudar a controlar estos síntomas. Puede reanudarse la infusión cuando los síntomas disminuyan.

Cáncer de mama metastásico

Pauta semanal

Dosis de inicio: La dosis de inicio recomendada de Kanjinti es de 4 mg/kg de peso corporal administrada en una infusión IV durante 90 minutos.

Dosis de mantenimiento: La dosis IV semanal de mantenimiento recomendada de Kanjinti es de 2 mg/kg de peso corporal, comenzando una semana después de la dosis de inicio.

Pauta alternativa cada 3 semanas

La dosis IV de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso corporal administrada en infusión IV durante 90 minutos, cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

Administración en combinación con paclitaxel o docetaxel

En los estudios pivotaes de trastuzumab, el paclitaxel o el docetaxel fue administrado el día siguiente tras la dosis de inicio de trastuzumab (para información acerca de las dosis, ver la información para prescribir de paclitaxel o docetaxel) e inmediatamente tras las dosis siguientes de trastuzumab si la dosis precedente de trastuzumab fue bien tolerada.

Administración en combinación con un inhibidor de la aromatasa

En un estudio pivotal de trastuzumab, se administró trastuzumab junto con anastrozol desde el día 1. No hubo restricciones acerca de cómo administrar en el tiempo trastuzumab y anastrozol (para información acerca de la dosis, ver la información para prescribir de anastrozol o de otros inhibidores de la aromatasa).

Cáncer de mama precoz

Pauta semanal y cada 3 semanas

En la pauta cada tres semanas la dosis de inicio recomendada de KANJINTI es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada de KANJINTI

es de 6 mg/kg de peso corporal cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

En la pauta semanal se debe administrar una dosis (inicial de 4 mg/kg seguida de 2 mg/kg cada semana) de forma concomitante con paclitaxel tras quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida.

para tratamiento de combinación con quimioterapia.

Cáncer gástrico avanzado

Pauta cada 3 semanas

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso corporal cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

Duración del tratamiento

- Los pacientes con CMM deben ser tratados con Kanjinti hasta progresión de la enfermedad.
- Los pacientes con CMP deben ser tratados con Kanjinti durante 1 año o hasta recaída de la enfermedad, lo que ocurra primero; no se recomienda prolongar el tratamiento en CMP más de un año .
- Los pacientes con CGA deben ser tratados con Kanjinti hasta progresión de la enfermedad.

Dosis omitidas

Si al paciente no se le ha administrado alguna de las dosis de Kanjinti y ha transcurrido una semana o menos, debe administrársele tan pronto como sea posible la dosis habitual de mantenimiento (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg). No hay que esperar al siguiente ciclo planeado. Las dosis de mantenimiento posteriores (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg) se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con la pauta semanal o con la pauta cada tres semanas, respectivamente.

Si al paciente no se le ha administrado alguna de las dosis de Kanjinti y ha transcurrido más de una semana, debe volver a administrársele la dosis inicial durante aproximadamente 90 minutos (pauta semanal: 4 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 8 mg/kg) tan pronto como sea posible. Las dosis de mantenimiento

posteriores de Kanjinti (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg respectivamente) se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con la pauta semanal o con la pauta cada tres semanas, respectivamente.

Reducción de dosis

Durante los ensayos clínicos no se efectuó ninguna reducción de dosis de trastuzumab. Los pacientes pueden continuar la terapia durante los periodos reversibles de mielosupresión inducida por quimioterapéuticos, pero deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar posibles complicaciones debidas a neutropenia durante estos periodos. Se deben considerar las instrucciones específicas sobre la reducción o retrasos de la dosis de la quimioterapia.

Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) desciende ≥ 10 puntos respecto al valor inicial Y hasta por debajo del 50%, el tratamiento debe ser suspendido y repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más, o si se ha desarrollado insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática se debe considerar seriamente interrumpir el tratamiento con KANJINTI, a menos que los beneficios para un paciente concreto sean considerados mayores que los riesgos. Tales pacientes deben ser derivados para su evaluación y seguimiento por un cardiólogo.

Poblaciones especiales

No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en pacientes de edad avanzada ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática. En un análisis farmacocinético de la población, la edad y la insuficiencia renal no afectaban la biodisponibilidad de trastuzumab.

Población pediátrica

No hay un uso relevante de trastuzumab en la población pediátrica. No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de trastuzumab en la población pediátrica.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

Evaluación farmacológica

Inserto allegado mediante radicado No. 20171114836

- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 2017114836

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

Composición:

Cada vial contiene 150 mg de trastuzumab

Cada vial contiene 420 mg de trastuzumab

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado de solución para infusión

Indicaciones:

Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Kanjinti está indicado para el tratamiento de pacientes con CMM con sobreexpresión de HER2:

- En monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia contra su enfermedad metastásica;
- En politerapia con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia contra su enfermedad metastásica;
- En politerapia con un inhibidor de la aromatasa en los que presenten CMM con positividad de receptores hormonales.

Cáncer de mama precoz (CMP)

Kanjinti está indicado para el tratamiento del cáncer de mama precoz (incipiente) HER2- positivo:

- Tras cirugía, quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y radioterapia (si procede);
- Tras quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel;
- En combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino;

- En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de KANJINTI adyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado (incluido el cáncer inflamatorio) o tumores > 2 cm de diámetro.

Cáncer gástrico avanzado (CGA)

Kanjinti en combinación con capecitabina o 5-fluorouracilo IV y un derivado del platino está indicado como tratamiento de pacientes con adenocarcinoma del estómago o de la unión gastroesofágica HER2-positivo que no hayan recibido previamente tratamiento anticanceroso de su enfermedad metastásica

Contraindicaciones:

Kanjinti está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a trastuzumab o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias:

El tratamiento con Kanjinti debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes oncológicos.

Reacciones relacionadas con la infusión o la administración

Tras la administración de trastuzumab se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRIs) y reacciones relacionadas con la administración (RRAs). Es posible que, desde el punto de vista clínico, resulte difícil distinguir las RRIs y las RRAs de las reacciones de hipersensibilidad. La premedicación puede reducir el riesgo de las RRIs y de RRAs. Entre las RRIs y las RRAs graves que se han notificado con la administración de trastuzumab se encuentran las siguientes: disnea, hipotensión, sibilancias, broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria, taquiarritmia supraventricular y urticaria.

Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRIs y RRAs. La interrupción de la infusión IV puede ayudar a controlar dichos síntomas; la infusión se puede reanudar cuando remitan los síntomas. Estos síntomas pueden tratarse con un analgésico y antipirético, como la meperidina (petidina) o paracetamol, o con un antihistamínico, como la difenhidramina. Las reacciones graves se han tratado satisfactoriamente con medidas de apoyo, como la administración de oxígeno, agonistas adrenérgicos β y corticosteroides. En raras ocasiones, estas reacciones han tenido un desenlace mortal. Los pacientes que padecen disnea en reposo debido al **cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de sufrir una reacción mortal a la infusión. Por ello hay que tratar a**

estos pacientes con extrema precaución, sopesando en cada caso los riesgos y los posibles beneficios.

Reacciones pulmonares:

Se han descrito eventos pulmonares graves con el uso de trastuzumab por vía IV después de la comercialización. Estos eventos a veces tienen un desenlace mortal y pueden formar parte de una RRI o ser una reacción retardada. Asimismo se han referido casos de neumopatía intersticial, como infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria.

Entre los factores de riesgo asociados a la neumopatía intersticial se encuentran la administración previa o concomitante de otras terapias antineoplásicas asociadas a la neumopatía intersticial, como los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo debida a complicaciones del cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de eventos pulmonares. Por consiguiente, no se debe administrar Kanjinti a estos pacientes.

Disfunción cardíaca:

Consideraciones generales

Los pacientes tratados con trastuzumab pueden tener mayor riesgo de sufrir una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clase II-IV de la clasificación de la New York Heart Association [NYHA]) o una disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes tratados con trastuzumab en monoterapia o en combinación con taxanos después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). Su intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con el fallecimiento. Además, se debe tener especial precaución al tratar a pacientes con riesgo cardíaco elevado (por ejemplo: pacientes con hipertensión arterial, arteriopatía coronaria documentada, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), disfunción diastólica, edad avanzada).

Las simulaciones del modelo farmacocinético (FC) poblacional indican que trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 7 meses después de suspender el tratamiento con Kanjinti. Los pacientes que reciben antraciclinas tras interrumpir el tratamiento con Kanjinti posiblemente tienen también un mayor riesgo de disfunción cardíaca. En la medida de lo posible, los médicos evitarán la terapia con antraciclinas hasta 7 meses después de

concluida la administración de Kanjinti. Si se utilizan antraciclinas, se controlará estrechamente la función cardíaca del paciente.

Los pacientes aptos para el tratamiento con Kanjinti, sobre todo los que hayan recibido previamente alguna antraciclina, deben someterse a una evaluación cardíaca inicial que comprenda la anamnesis y la exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA). El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes que desarrollen una disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de ICC. La evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su finalización, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Kanjinti.

Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) cae 10 puntos respecto al valor inicial o hasta un valor < 50%, se suspenderá la administración de Kanjinti y se repetirá la evaluación de la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si la FEVI no mejora o incluso empeora, o si el paciente ha presentado una ICC importante desde el punto de vista clínico, se planteará decididamente la suspensión de Kanjinti, a no ser que se considere que los beneficios superan a los riesgos en el paciente afectado.

Se debe controlar con mayor frecuencia (por ejemplo, cada 6-8 semanas) a los pacientes que presenten una disfunción cardíaca asintomática. Si muestran una reducción mantenida de la función ventricular izquierda pero siguen estando asintomáticos, el médico debe plantearse la posibilidad de suspender el tratamiento si no se evidencia ningún beneficio clínico con Kanjinti.

No se ha estudiado prospectivamente la seguridad de la reanudación o la continuación del tratamiento con trastuzumab en pacientes que hayan sufrido una disfunción cardíaca. Si durante el tratamiento con Kanjinti desarrolla el paciente una insuficiencia cardíaca sintomática, se debe administrar el tratamiento habitual para esta afección. En los ensayos clínicos fundamentales, la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca, consistente en un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o un bloqueante de los receptores de la angiotensina y un bloqueante adrenérgico β . La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos del beneficio clínico de trastuzumab prosiguieron el tratamiento sin sufrir nuevos eventos cardíacos clínicos.

Cáncer de mama metastásico (CMM)

No debe administrarse concomitantemente Kanjinti y antraciclinas en el tratamiento del CMM.

Cáncer de mama precoz (CMP)

En las pacientes con CMP, la evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su conclusión, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Kanjinti. Se recomienda prolongar la vigilancia de las pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas, evaluando su estado una vez al año hasta que hayan transcurrido 5 años desde la última administración de Kanjinti, o durante más tiempo si se observa un descenso continuo de la FEVI.

Se excluyó de los estudios clínicos con trastuzumab como tratamiento adyuvante del cáncer de mama a las pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, angina de pecho que requiriese medicación, insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-IV según la clasificación de la NYHA) o antecedentes de esta afección, otras miocardiopatías, arritmia cardíaca que precisara medicación, valvulopatía cardíaca clínicamente significativa, hipertensión arterial mal controlada (podían participar las pacientes con hipertensión arterial controlada con la medicación habitual) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos.

Tratamiento adyuvante

Kanjinti y las antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante.

En pacientes con CMP se observó un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando trastuzumab IV se administró después de la quimioterapia con antraciclinas, en comparación con la administración con un régimen sin antraciclinas, como el docetaxel y el carboplatino. La incidencia fue más pronunciada cuando trastuzumab se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los eventos cardíacos sintomáticos tuvieron lugar en los 18 primeros meses.

Los factores de riesgo de eventos cardíacos identificados en cuatro estudios a gran escala del uso en el tratamiento adyuvante fueron los siguientes:

edad avanzada (> 50 años), FEVI inicial baja y en descenso (< 55%), FEVI baja antes o después de iniciar el tratamiento con paclitaxel, el tratamiento con trastuzumab y uso previo o concomitante de antihipertensores. En pacientes que recibieron trastuzumab tras concluir la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció a una elevada dosis acumulada de antraciclinas administrada antes de comenzar el tratamiento con trastuzumab y a un índice de masa corporal (IMC) alto (IMC > 25 kg/m²).

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En pacientes con CMP aptas para recibir tratamiento neoadyuvante-adyuvante se usará Kanjinti junto con antraciclinas con precaución, y siempre y cuando no hayan recibido quimioterapia previamente. La dosis acumulada máxima de los regímenes terapéuticos con antraciclinas en dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m² (doxorubicina) o 360 mg/m² (epirubicina).

Si la paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y Kanjinti como tratamiento neoadyuvante, no se debe administrar ninguna quimioterapia antineoplásica adicional después de la cirugía.

La experiencia clínica en el tratamiento neoadyuvante-adyuvante es limitada en pacientes mayores de 65 años.

Alcohol bencílico

El alcohol bencílico, utilizado como conservante en el agua bacteriostática para inyectables de los viales multidosis de 420 mg, se ha asociado con toxicidad en recién nacidos y niños de hasta 3 años. Cuando se vaya a administrar Kanjinti a un paciente con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, se debe reconstituir con agua para inyectables y utilizar una sola dosis por vial de Kanjinti. Se desechará el contenido que no se haya utilizado

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Entre las reacciones adversas más graves y/o frecuentes comunicadas hasta la fecha con el uso de trastuzumab se encuentran disfunción cardíaca, reacciones relacionadas con la infusión, hematotoxicidad (en particular neutropenia), infecciones y eventos adversos pulmonares.

En esta sección, se definen las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

En la Tabla 1 se presentan las reacciones adversas notificadas en relación con el uso de trastuzumab intravenoso, solo o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotaes y en la fase de postcomercialización.

Todos los términos incluidos se basan en los porcentajes más altos observados en los ensayos clínicos pivotaes.

Tabla 1: Reacciones Adversas Notificadas con Trastuzumab Intravenoso en Monoterapia o en Combinación con Quimioterapia en los Ensayos Clínicos Pivotaes y en la Post-Comercialización

Sistema de clasificación	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección	Muy frecuentes
	Nasofaringitis	Muy frecuentes
	Sepsis neutropénica	Frecuentes
	Cistitis	Frecuentes
	Herpes zoster	Frecuentes
	Gripe	Frecuentes
	Sinusitis	Frecuentes
	Infección cutánea	Frecuentes
	Rinitis	Frecuentes
	Infección del tracto respiratorio	Frecuentes
	Infección del tracto urinario	Frecuentes
	Erisipela	Frecuentes
	Celulitis	Frecuentes
	Faringitis	Frecuentes
Sepsis	Poco frecuentes	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. Quistes y pólipos)	Progresión de la neoplasia maligna	Frecuencia no conocida
	Progresión de la neoplasia	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril	Muy frecuentes
	Anemia	Muy frecuentes
	Neutropenia	Muy frecuentes

	Disminución del recuento de células blancas/Leucopenia	Muy frecuentes
	Trombocitopenia	Muy frecuentes
	Hipoprotrombinemia	Frecuencia no
	Trombocitopenia inmune	Frecuencia no
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuentes
	*Reacción anafiláctica	Frecuencia no
	*Shock anafiláctico	Frecuencia no
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de peso/Pérdida de	Muy frecuentes
	Anorexia	Muy frecuentes
	Hipercalemia	Frecuencia no
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuentes
	Ansiedad	Frecuentes
	Depresión	Frecuentes
	Alteración del pensamiento	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	¹ Temblor	Muy frecuentes
	Vértigo	Muy frecuentes
	Cefalea	Muy frecuentes
	Parestesia	Muy frecuentes
	Disgeusia	Muy frecuentes
	Neuropatía periférica	Frecuentes
	Hipertonía	Frecuentes
	Somnolencia	Frecuentes
	Ataxia	Frecuentes
	Paresia	Raras
	Edema cerebral	Frecuencia no
	Trastornos oculares	Conjuntivitis
Aumento del lagrimeo		Muy frecuentes
Sequedad ocular		Frecuentes
Papiloedema		Frecuencia no
Hemorragia retinal		Frecuencia no
Trastornos del oído y del	Sordera	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	¹ Disminución de la presión	Muy frecuentes
	¹ Aumento de la presión sanguínea	Muy frecuentes
	¹ Latido irregular del corazón	Muy frecuentes
	¹ Palpitaciones	Muy frecuentes
	¹ Aleteo cardiaco	Muy frecuentes
	Disminución de la fracción de	Muy frecuentes
	*Falla cardiaca (congestiva)	Frecuentes
	⁺¹ Taquiarritmia supraventricular	Frecuentes
	Cardiomiopatía	Frecuentes
	Derrame pericárdico	Poco frecuentes
	Shock cardiogénico	Frecuencia no
	Pericarditis	Frecuencia no

	Bradicardia	Frecuencia no
	Ritmo de galope	Frecuencia no
Trastornos vasculares	Sofocos	Muy frecuentes
	+¹Hipotensión	Frecuentes
	Vasodilatación	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	+¹Sibilancia	Muy frecuentes
	+Disnea	Muy frecuentes
	Tos	Muy frecuentes
	Epistaxis	Muy frecuentes
	Rinorrea	Muy frecuentes
	+Neumonía	Frecuentes
	Asma	Frecuentes
	Alteración pulmonar	Frecuentes
	+Derrame pleural	Frecuentes
	Neumonitis	Raras
	+Fibrosis pulmonar	Frecuencia no
	+Dificultad respiratoria	Frecuencia no
	+Fallo respiratorio	Frecuencia no
	+Infiltración pulmonar	Frecuencia no
	+Edema pulmonar agudo	Frecuencia no
	+Síndrome de dificultad respiratoria aguda	Frecuencia no conocida
	+Broncoespasmo	Frecuencia no
	+Hipoxia	Frecuencia no
	+Descenso en la saturación de	Frecuencia no
	Edema laríngeo	Frecuencia no
	Ortopnea	Frecuencia no
	Edema pulmonar	Frecuencia no
	Enfermedad pulmonar intersticial	Frecuencia no
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuentes
	Vómitos	Muy frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes
	+¹Inflamación labial	Muy frecuentes
	Dolor abdominal	Muy frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes
	Estreñimiento	Muy frecuentes
	Estomatitis	Muy frecuentes
	Pancreatitis	Frecuentes
	Hemorroides	Frecuentes
	Xerostomía	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Lesión traumática hepatocelular	Frecuentes
	Hepatitis	Frecuentes
	Dolor a la palpación del hígado	Frecuentes
	Ictericia	Raras

	Fallo hepático	Frecuencia no
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Muy frecuentes
	Rash	Muy frecuentes
	¹Inflamación facial	Muy frecuentes
	Alopecia	Muy frecuentes
	Alteración de las uñas	Muy frecuentes
	Síndrome de eritrodisestesia	Muy frecuentes
	Acné	Frecuentes
	Xerodermia	Frecuentes
	Equimosis	Frecuentes
	Hiperhidrosis	Frecuentes
	Erupción maculopapular	Frecuentes
	Prurito	Frecuentes
	Onicoclasia	Frecuentes
	Dermatitis	Frecuentes
Urticaria	Poco frecuentes	
Angioedema	Frecuencia no	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy frecuentes
	¹Tensión muscular	Muy frecuentes
	Mialgia	Muy frecuentes
	Artritis	Frecuentes
	Dolor de espalda	Frecuentes
	Dolor óseo	Frecuentes
	Espasmos musculares	Frecuentes
	Dolor de cuello	Frecuentes
	Dolor en una extremidad	Frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Trastorno renal	Frecuentes
	Glomerulonefritis membranosa	Frecuencia no
	Glomerulonefropatía	Frecuencia no
	Fallo renal	Frecuencia no
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Oligohidramnios	Frecuencia no
	Hipoplasia renal	Frecuencia no
	Hipoplasia pulmonar	Frecuencia no
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Inflamación de la mama /mastitis	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia	Muy frecuentes
	Dolor torácico	Muy frecuentes
	Escalofrío	Muy frecuentes
	Fatiga	Muy frecuentes
	Síntomas gripales	Muy frecuentes
	Reacción relacionada con la infusión	Muy frecuentes
	Dolor	Muy frecuentes
	Pirexia	Muy frecuentes
Inflamación de la mucosa	Muy frecuentes	

	Edema periférico	Muy frecuentes
	Malestar	Frecuentes
	Edema	Frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de	Contusión	Frecuentes

⁺ Indica reacciones adversas reportadas que han sido asociadas a un desenlace de muerte.

¹ Indica reacciones adversas reportadas que han sido en su mayoría asociadas con reacciones relacionadas con la infusión. Los porcentajes específicos para estas reacciones no están disponibles.

* Observado con la quimioterapia combinada seguida de antraciclinas y combinado con taxanos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Disfunción cardíaca

La insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA Clase II-IV) es una reacción adversa común a trastuzumab y se ha asociado a un desenlace de muerte. Se han observado signos y síntomas de disfunción cardíaca tales como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, galope S3 o disminución de la fracción de eyección ventricular en los pacientes tratados con trastuzumab.

En ensayos clínicos pivotaes de trastuzumab adyuvante administrado en combinación con quimioterapia, la incidencia de disfunción cardíaca grado 3/4 (concretamente insuficiencia cardíaca congestiva sintomática) fue similar a la de los pacientes que recibieron quimioterapia sola (i.e. no recibieron trastuzumab) y en pacientes a los que se les administró trastuzumab secuencialmente después de un taxano (0,3%-0,4%). La tasa fue mayor en los pacientes a los que se les administró trastuzumab simultáneamente con un taxano (2,0%). En el tratamiento neoadyuvante, la experiencia de la administración simultánea de trastuzumab con esquemas de antraciclinas a dosis bajas es limitada.

Cuando se administró trastuzumab tras terminar la quimioterapia adyuvante, se observó fallo cardíaco NYHA clase III-IV en un 0,6% de los pacientes en el grupo de un año después de una mediana de seguimiento de 12 meses. En el estudio BO16348, después de una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de ICC grave (NYHA Clase III y IV) tras 1 año de tratamiento en el

brazo de trastuzumab fue de 0,8%, y la tasa de disfunción ventricular izquierda asintomática y sintomática leve fue de 4,6%.

La reversibilidad de la ICC grave (definida como una secuencia de al menos dos valores consecutivos de FEVI \geq 50% después de un evento) fue evidente para el 71,4% de los pacientes tratados con trastuzumab. La reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda asintomática y sintomática leve se demostró para el 79,5% de las pacientes. Aproximadamente un 17% de los eventos relacionados con disfunción cardíaca, ocurrieron después de terminar con trastuzumab.

En los ensayos pivotaes en metástasis de trastuzumab intravenoso, la incidencia de alteración cardíaca varió entre 9% y 12% cuando se dio en combinación con paclitaxel comparado con 1% a 4% para paclitaxel solo. En monoterapia, la incidencia fue 6% a 9%. La tasa mayor de disfunción cardíaca se observó en los pacientes que estaban recibiendo trastuzumab simultáneamente con antraciclinas/ciclofosfamida (27%), y fue significativamente mayor que con antraciclinas/ciclofosfamida sola (7% a 10%). En un ensayo posterior con monitorización prospectiva de la función cardíaca, la incidencia de ICC sintomática fue de 2,2% en los pacientes que estaban recibiendo trastuzumab y docetaxel, comparado con 0% en los pacientes que recibían solo docetaxel.

La mayoría de los pacientes (79%) que desarrollaron disfunción cardíaca en estos ensayos experimentaron una mejoría después de recibir el estándar de tratamiento para la ICC.

Reacciones a la infusión, reacciones de tipo alérgico e hipersensibilidad

Se estima que aproximadamente el 40% de los pacientes tratados con trastuzumab presentarán alguna reacción relacionada con la infusión. Sin embargo, la mayoría de estas reacciones son de intensidad leve a moderada (sistema de graduación NCI-CTC) y tienden a ocurrir al inicio del tratamiento, i.e. en la primera, segunda o tercera infusión, reduciéndose su frecuencia en las infusiones posteriores. Estas reacciones incluyen escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno, dificultad respiratoria, rash, náuseas, vómitos y cefalea. La tasa de reacciones relacionadas a la infusión de todos los niveles varía entre los ensayos dependiendo de la indicación, metodología de la recolección de datos y si trastuzumab fue administrado simultáneamente con quimioterapia o como monoterapia.

Las reacciones anafilácticas graves que requieren intervención inmediata adicional, pueden ocurrir durante la primera o segunda infusión de

trastuzumab y han sido asociadas con un desenlace de muerte. Se han observado reacciones anafilactoides en casos aislados.

Hematotoxicidad

Muy frecuentemente ocurre neutropenia febril, leucopenia, anemia, trombocitopenia y neutropenia. No se conoce la frecuencia de aparición de la hipoprotrombinemia. El riesgo de neutropenia puede verse ligeramente incrementado cuando trastuzumab se administra con docetaxel seguido de un tratamiento con antraciclina.

Reacciones pulmonares

Se producen reacciones adversas pulmonares graves con el uso de trastuzumab y se han asociado a un desenlace mortal. Estas incluyen entre otras: infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria .

Inmunogenicidad

En el marco del tratamiento neoadyuvante-adyuvante del CMP, el 8,1% (24/296) de los pacientes tratados con trastuzumab intravenoso desarrollaron anticuerpos frente a trastuzumab (independientemente de la presencia de anticuerpos antes de iniciar el tratamiento). Se detectaron anticuerpos anti-trastuzumab neutralizantes en muestras posteriores a las iniciales en 2 de 24 pacientes tratados con trastuzumab intravenoso.

No se conoce la relevancia clínica de estos anticuerpos. Sin embargo, la farmacocinética, la eficacia (determinada por la respuesta patológica completa [pCR, por sus siglas en inglés]) y la seguridad determinada por la aparición de reacciones relacionadas con la administración (RRAs) de trastuzumab intravenoso, no parecieron verse afectadas negativamente por estos anticuerpos.

No hay datos disponibles de inmunogenicidad para trastuzumab en cáncer gástrico.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacciones de medicamentos. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre

trastuzumab y los medicamentos concomitantes usados en los ensayos clínicos.

La administración de docetaxel, carboplatino o anastrozol con trastuzumab no pareció afectar la farmacocinética de trastuzumab.

La exposición a paclitaxel y doxorubicina (y sus principales metabolitos 6- α hidroxil-paclitaxel, AP, y doxorubicinol, DOL) no se alteró por la presencia de trastuzumab.

Sin embargo, trastuzumab podría aumentar la exposición total de un metabolito de la doxorubicina, (7-deoxi-13 dihidro-doxorubicinona, D7D). La bioactividad de D7D y el impacto clínico del aumento de este metabolito no estaba claro. No se observó ningún efecto de doxorubicina y paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

Los resultados de un subestudio de la farmacocinética de capecitabina y cisplatino administrados con o sin trastuzumab sugirieron que la exposición a los metabolitos bioactivos de capecitabina (p. ej., 5-FU) no estaba afectada por la administración concomitante de cisplatino, ni por la administración concomitante de cisplatino más trastuzumab.

Sin embargo, la capecitabina por sí misma mostró concentraciones más altas y una semivida mayor cuando se combinaba con trastuzumab. Los datos también sugirieron que la farmacocinética de cisplatino no estaba afectada por el uso concomitante de capecitabina ni por el uso concomitante de capecitabina más trastuzumab

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Es obligatorio realizar el test para estudiar el HER2 antes de iniciar la terapia. El tratamiento con KANJINTI únicamente debe iniciarse por un especialista con experiencia en la administración de quimioterapia citotóxica y únicamente debe ser administrado por un profesional sanitario.

La formulación de KANJINTI intravenoso no está prevista para la administración subcutánea y se debe administrar solamente mediante infusión intravenosa.

Para evitar errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurar que el medicamento que se está preparando y administrando es KANJINTI (trastuzumab) y no KADCYLA® (trastuzumab emtansina).

La dosis de inicio de KANJINTI se debe administrar como infusión intravenosa durante 90 minutos. No administrar como pulso o bolo intravenoso. La infusión intravenosa de KANJINTI debe ser administrada por un profesional sanitario entrenado en el manejo de anafilaxis y con un kit de emergencia disponible. Si la dosis de inicio es bien tolerada, las dosis siguientes pueden administrarse en infusión de 30 minutos.

Se debe observar a los pacientes durante al menos seis horas desde el comienzo de la primera infusión y durante dos horas desde el comienzo de las siguientes infusiones, para detectar síntomas tales como fiebre y escalofríos u otros síntomas relacionados con la infusión. La interrupción de la infusión puede ayudar a controlar estos síntomas. Puede reanudarse la infusión cuando los síntomas disminuyan.

Cáncer de mama metastásico

Pauta semanal

Dosis de inicio: La dosis de inicio recomendada de Kanjinti es de 4 mg/kg de peso corporal administrada en una infusión IV durante 90 minutos.

Dosis de mantenimiento: La dosis IV semanal de mantenimiento recomendada de Kanjinti es de 2 mg/kg de peso corporal, comenzando una semana después de la dosis de inicio.

Pauta alternativa cada 3 semanas

La dosis IV de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso corporal administrada en infusión IV durante 90 minutos, cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

Administración en combinación con paclitaxel o docetaxel

En los estudios pivotaes de trastuzumab, el paclitaxel o el docetaxel fue administrado el día siguiente tras la dosis de inicio de trastuzumab (para información acerca de las dosis, ver la información para prescribir de paclitaxel o docetaxel) e inmediatamente tras las dosis siguientes de trastuzumab si la dosis precedente de trastuzumab fue bien tolerada.

Administración en combinación con un inhibidor de la aromatasa

En un estudio pivotal de trastuzumab, se administró trastuzumab junto con anastrozol desde el día 1. No hubo restricciones acerca de cómo administrar en el tiempo trastuzumab y anastrozol (para información acerca de la dosis, ver la información para prescribir de anastrozol o de otros inhibidores de la aromatasas).

Cáncer de mama precoz

Pauta semanal y cada 3 semanas

En la pauta cada tres semanas la dosis de inicio recomendada de KANJINTI es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada de KANJINTI es de 6 mg/kg de peso corporal cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

En la pauta semanal se debe administrar una dosis (inicial de 4 mg/kg seguida de 2 mg/kg cada semana) de forma concomitante con paclitaxel tras quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida.

para tratamiento de combinación con quimioterapia.

Cáncer gástrico avanzado

Pauta cada 3 semanas

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso corporal cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

Duración del tratamiento

- Los pacientes con CMM deben ser tratados con Kanjinti hasta progresión de la enfermedad.
- Los pacientes con CMP deben ser tratados con Kanjinti durante 1 año o hasta recaída de la enfermedad, lo que ocurra primero; no se recomienda prolongar el tratamiento en CMP más de un año .
- Los pacientes con CGA deben ser tratados con Kanjinti hasta progresión de la enfermedad.

Si al paciente no se le ha administrado alguna de las dosis de Kanjinti y ha transcurrido una semana o menos, debe administrársele tan pronto como sea posible la dosis habitual de mantenimiento (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg). No hay que esperar al siguiente ciclo planeado. Las dosis de mantenimiento posteriores (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg) se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con la pauta semanal o con la pauta cada tres semanas, respectivamente.

Si al paciente no se le ha administrado alguna de las dosis de Kanjinti y ha transcurrido más de una semana, debe volver a administrársele la dosis inicial durante aproximadamente 90 minutos (pauta semanal: 4 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 8 mg/kg) tan pronto como sea posible. Las dosis de mantenimiento posteriores de Kanjinti (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg respectivamente) se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con la pauta semanal o con la pauta cada tres semanas, respectivamente.

Reducción de dosis

Durante los ensayos clínicos no se efectuó ninguna reducción de dosis de trastuzumab. Los pacientes pueden continuar la terapia durante los periodos reversibles de mielosupresión inducida por quimioterapéuticos, pero deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar posibles complicaciones debidas a neutropenia durante estos periodos. Se deben considerar las instrucciones específicas sobre la reducción o retrasos de la dosis de la quimioterapia.

Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) desciende ≥ 10 puntos respecto al valor inicial Y hasta por debajo del 50%, el tratamiento debe ser suspendido y repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más, o si se ha desarrollado insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática se debe considerar seriamente interrumpir el tratamiento con KANJINTI, a menos que los beneficios para un paciente concreto sean considerados mayores que los riesgos. Tales pacientes deben ser derivados para su evaluación y seguimiento por un cardiólogo.

Poblaciones especiales

No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en pacientes de edad avanzada ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática. En un

análisis farmacocinético de la población, la edad y la insuficiencia renal no afectaban la biodisponibilidad de trastuzumab.

Población pediátrica

No hay un uso relevante de trastuzumab en la población pediátrica. No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de trastuzumab en la población pediátrica.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

La Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 2017114836 y la información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017114836.

Finalmente, el plan de gestión de riesgos debe presentarse junto con la solicitud de registro sanitario para el análisis por parte del Grupo Programas Especiales – Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

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

3.2.2.4 CINRYZE

Expediente : 20131422
Radicado : 2017110041
Fecha : 03/08/2017
Interesado : Shire Colombia S.A.S.

Composición: Cada vial contiene 500UI de C1 Inhibitor

Forma farmacéutica: Polvo para solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento y prevención previa a procedimientos de los ataques de angioedema en adultos, adolescentes y niños (mayores de 2 años de edad) con angioedema hereditario (AEH).

Prevención habitual de los ataques de angioedema en adultos, adolescentes y niños (mayores de 6 años de edad) con ataques graves y recurrentes de angioedema hereditario (AEH), que son intolerantes o insuficientemente protegidos por tratamientos de prevención oral, o pacientes que están siendo inadecuadamente manejados con tratamientos agudos repetidos

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

Precauciones y advertencias: Sucesos trombóticos

Se han notificado sucesos trombóticos en recién nacidos y lactantes que se someten a cirugía de bypass cardiaco cuando reciben fuera de indicación altas dosis de otro producto con inhibidor de C1 (hasta 500 unidades/kg) para prevenir el síndrome de extravasación capilar. En función de un estudio realizado en animales, existe la posibilidad de un umbral trombogénico a dosis superiores a 200 unidades/kg. Los pacientes con factores de riesgo conocidos de sucesos trombóticos (incluidos catéteres permanentes) deberán ser estrechamente vigilados.

Agentes transmisibles

Las medidas habituales para evitar infecciones derivadas del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de donantes, la detección de marcadores específicos de infección de las donaciones individuales y de la mezcla de plasma y la inclusión de medidas de fabricación efectivas para la inactivación/eliminación de virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humanos, no se puede descartar por completo la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto también es aplicable en el caso de virus desconocidos o emergentes y de otros patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran efectivas para virus encapsulados como el VIH, VHB y VHC, y virus no encapsulados como el VHA y el parvovirus B19.

Deberá considerarse la adecuada vacunación (hepatitis A y B) en pacientes receptores habituales/repetidores de un producto con inhibidor de C1 derivado de plasma humano.

Cada vez que se administre Cinryze a un paciente, es muy recomendable indicar el nombre y el número de lote del medicamento a fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del medicamento.

Hipersensibilidad

Al igual que con cualquier producto biológico, pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad. Las reacciones de hipersensibilidad se pueden presentar con

síntomas similares a los de las crisis de angioedema. Se debe informar a los pacientes sobre los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad que incluyen habones, urticaria generalizada, opresión de pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxis. Si presentan estos síntomas después de la administración, deberán acudir al médico. En caso de reacciones o choque anafilácticos, deberá administrarse tratamiento médico urgente.

Tratamiento domiciliario y autoadministración

Los datos relativos al uso de este medicamento en el tratamiento domiciliario o a la autoadministración son limitados. Los posibles riesgos vinculados al tratamiento domiciliario están relacionados con la administración en sí misma y con el control de las reacciones adversas, en concreto la hipersensibilidad. El médico responsable decidirá sobre el uso del tratamiento domiciliario en cada paciente individual y debe asegurarse de proporcionarle la formación oportuna así como de revisar el uso periódicamente.

Población pediátrica

Se han notificado sucesos trombóticos en recién nacidos y lactantes que se someten a cirugía de bypass cardiaco cuando reciben fuera de indicación altas dosis de otro producto con inhibidor de C1 (hasta 500 unidades/kg) para prevenir el síndrome de extravasación capilar.

Sodio

Cada vial de Cinryze contiene aproximadamente 11,5 mg de sodio, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La única reacción adversa frecuente observada tras la perfusión de Cinryze en los ensayos clínicos fue exantema; se describieron las características del exantema como no específicas, pero de forma característica se describieron como afectación de las extremidades superiores, tórax, abdomen o lugar de inyección. Ninguno de los casos de exantema fue grave y ninguno dio lugar a la suspensión del medicamento. Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad.

Tabla de las reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas se calculó principalmente a partir de la suma de las reacciones adversas relacionadas con Cinryze en 8 ensayos clínicos completados en sujetos con AEH. Incluyen los datos de dos ensayos controlados con placebo, tres ensayos abiertos, tres sujetos de uso compasivo e informes poscomercialización. En estos ensayos se administraron más de 14.500 perfusiones de Cinryze a un total de 385 sujetos expuestos.

En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas al tratamiento de Cinryze clasificadas conforme a la clasificación de órganos del sistema de MedDRA y la frecuencia absoluta. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos y en informes poscomercialización

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia:	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida:	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes:	Hiper glucemia
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes:	Mareos, cefalea
Trastornos vasculares	Poco frecuentes:	Trombosis venosa, flebitis, quemazón de las venas, sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes:	Tos
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes:	Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: Poco frecuentes:	Exantema Dermatitis por contacto, eritema, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes:	Inflamación de las articulaciones, artralgia, mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes:	Reacción en el sitio de inyección/eritema, dolor en el sitio de perfusión, molestias torácicas, pirexia

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Entre los informes de trombosis venosas, el factor de riesgo subyacente más frecuente fue la presencia de un catéter permanente.

Las reacciones locales en el lugar de inyección fueron poco frecuentes. En los ensayos clínicos, las reacciones locales (descritas como dolor, hematomas o exantema en el sitio de inyección/catéter, quemazón en las venas o flebitis) se produjeron en relación con el 0,2% aproximadamente de las perfusiones.

Población pediátrica

A través de los ensayos clínicos, fueron incluidos 61 sujetos pediátricos que recibieron más de 2500 perfusiones de Cinryze (2-5 años, n=3; 6-11 años, n=32; 12-17 años, n=26). Entre estos niños, las únicas reacciones adversas con Cinryze fueron cefaleas, náuseas, pirexia y eritema en el sitio de perfusión. Ninguna de estas reacciones adversas fue severa y ninguna dio lugar a la suspensión del medicamento.

En general, la seguridad y tolerabilidad de Cinryze son similares en niños, en adolescentes y en adultos.

Para la seguridad con respecto a los agentes transmisibles.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones: No se han realizado estudios de interacciones

Vía de administración: Vía intravenosa

Dosificación y Grupo etario: Posología

Adultos

Tratamiento de los ataques de angioedema

1000 unidades de Cinryze ante la primera señal de la aparición de un ataque de angioedema.

Se puede administrar una segunda dosis de 1000 Unidades si el paciente no ha respondido adecuadamente después de

60 minutos.

- En pacientes que experimentan ataques laríngeos o si se retrasa la iniciación del tratamiento, la segunda dosis se puede dar antes de los 60 minutos.

Prevención habitual de los ataques de angioedema

- 1000 Unidades de CINRYZE cada 3 o 4 días es la dosis inicial recomendada para la prevención habitual de los ataques de angioedema; puede que haya que ajustar el intervalo de dosificación de acuerdo con la respuesta individual. La necesidad continuada de profilaxis regular con CINRYZE deberá ser revisada de forma periódica.

Prevención de los ataques de angioedema antes de procedimientos

- 1000 Unidades de CINRYZE dentro de las 24 horas anteriores a un procedimiento médico, odontológico o quirúrgico.

Población pediátrica

Adolescentes

Para el tratamiento, la prevención habitual y la prevención previa a procedimientos en adolescentes de 12 a 17 años de edad, la dosis es la misma de los adultos.

Niños

La seguridad y la eficacia de Cinryze en niños menores de 2 años de edad no han sido establecidas. Los datos que respaldan recomendaciones de dosificación en niños menores de 6 años de edad son muy limitados.

Tratamiento de los ataques de angioedema

2 a 11 años, >25 kg:

- 1000 Unidades de Cinryze ante la primera señal de la aparición de un ataque agudo.
- Se puede administrar una segunda dosis de 1000 Unidades si el paciente no ha respondido adecuadamente después de 60 minutos.

2 a 11 años, 10-25 kg:

- 500 Unidades de Cinryze ante la primera señal de la aparición de un ataque agudo.
- Se puede administrar una segunda dosis de 500 Unidades si el paciente no ha respondido adecuadamente después de 60 minutos.

Prevención de los ataques de angioedema antes de procedimientos

2 a 11 años, >25 kg:

- 1000 Unidades de Cinryze dentro de las 24 horas anteriores a un procedimiento médico, odontológico o quirúrgico.

2 a 11 años, 10-25 kg:

- 500 Unidades de Cinryze dentro de las 24 horas anteriores a un procedimiento médico, odontológico o quirúrgico.

Prevención habitual de los ataques de angioedema

6 a 11 años: 500 Unidades de Cinryze Cinryze cada 3 o 4 días es la dosis inicial recomendada para la prevención habitual de los ataques de angioedema. Es posible que haya que ajustar el intervalo de dosificación y la dosis de acuerdo a la respuesta individual. La necesidad continuada de profilaxis regular con Cinryze deberá ser revisada de forma periódica.

Pacientes ancianos

Para el tratamiento, la prevención habitual y la prevención previa a procedimientos en pacientes ancianos, mayores de 65 años de edad, la dosis es la misma de los adultos.

Pacientes con deterioro de las funciones renal o hepática

Para el tratamiento, la prevención habitual y la prevención previa a procedimientos en pacientes con deterioro de las funciones renal o hepática, la dosis es la misma de los adultos.

Método de Administración

Solamente para uso intravenoso (IV).

El producto reconstituido debe ser administrado por inyección IV a una tasa de 1 mL por minuto.

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 evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar caracterización molecular, biológica y fisicoquímica completa del principio activo y caracterización del proceso de fabricación.

Plan de gestión de riesgo: Debido a que se trata de un medicamento indicado para una enfermedad de baja prevalencia, se solicita asegurar el seguimiento a cada paciente que reciba el tratamiento en nuestro país, y reportar a la plataforma del Invima, la totalidad de los eventos adversos (Reacciones adversas, errores de medicación, fallos terapéuticos, etc) que

se presenten con la finalidad de obtener información de seguridad a largo plazo.

Deben disponer del programa de acompañamiento al paciente para la implementación de lo solicitado con el material educativo respectivo.

3.2.2.5 BEVASTIM

Expediente : 20131725
Radicado : 2017113327
Fecha : 10/08/2017
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada mL de concentrado contiene 25 mg de bevacizumab.

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones: Está indicado en el tratamiento de carcinoma metastásico de colon o recto; carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente; CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable; CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR; cáncer renal avanzado y/o metastásico; glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa; cáncer epitelial de ovario estadio III con citoreducción sub-óptima o no cirugía de cito-reducción y estadio IV; carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico (57).

Asociado a la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como primera línea de tratamiento con carcinoma metastásico de colon o recto (mCRC) (1–17)

Bevacizumab está indicado para el tratamiento de primera o segunda línea de pacientes con carcinoma metastásico del colon o recto en combinación con quimioterapia intravenosa basada en 5-fluorouracilo.

Bevacizumab en combinación con quimioterapia basada en oxaliplatino, fluoropirimidina-irinotecan o fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de segunda línea de pacientes con mCRC que han progresado en un régimen de primera línea Bevacirel™ (bevacizumab).

Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (18–24)

Bevacizumab está indicado para el tratamiento de mRCC en combinación con interferón-alfa.

Tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), no escamoso, irresecable, localmente avanzado, metastásico o recurrente (25–34)

Bevacizumab está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso no resecable, localmente avanzado, recurrente o metastásico en combinación con carboplatino y paclitaxel.

Tratamiento del Glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa(35–42).

Bevacizumab está indicado para el tratamiento del glioblastoma con enfermedad progresiva en pacientes adultos después de la terapia previa como un solo agente. La eficacia del bevacizumab en el glioblastoma se basa en una mejora en la tasa de respuesta objetiva.

Tratamiento adyuvante de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio III en combinación con carboplatino y paclitaxel (43–51)

Bevacizumab está indicado en carcinoma persistente, recurrente o metastásico del cuello uterino en combinación con paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán. Con citoreducción sub-óptima y no cirugía de citoreducción y estadio IV

Tratamiento adyuvante de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario, trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario recurrente resistente al platino (43–46,48–52,52–55)

Bevacizumab en combinación con paclitaxel, doxorrubicina liposomal pegilada o topotecán está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario epitelial recurrente resistente a platino, trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario que no recibieron más de 2 regímenes de quimioterapia anteriores.

Contraindicaciones:

- Bevacizumab está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a:
 - Cualquier componente del producto;
 - Productos obtenidos en células ováricas de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.
- Bevacizumab está contraindicado en los pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central (SNC).

Precauciones y advertencias: Invidia

Advertencias

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento (y hasta 6 meses después del mismo) (56).

Embarazo

No existen ensayos clínicos con datos sobre el tratamiento con Bevacizumab en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva incluyendo malformaciones (56).

Dado que se sabe que las IgGs atraviesan la placenta, se espera que Bevacizumab inhiba la angiogénesis en el feto, y, por lo tanto, se sospecha que provoca defectos congénitos graves si se administra durante el embarazo (56).

En la experiencia poscomercialización, se han observado casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con quimioterápicos embriotóxicos conocidos (56).

Bevacizumab está contraindicado durante el embarazo (56).

Lactancia

No se sabe si bevacizumab se excreta en la leche materna. Dado que la IgG materna se excreta en la leche y que bevacizumab puede afectar negativamente al crecimiento y desarrollo del niño, se debe interrumpir la lactancia materna durante la terapia y durante al menos los 6 meses posteriores a la administración de la última dosis de Bevacizumab (56).

Fertilidad

Estudios de toxicidad de dosis repetidas en animales han demostrado que bevacizumab podría tener un efecto adverso sobre la fertilidad femenina.

Un subestudio con mujeres premenopáusicas de un ensayo en fase III para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon, mostró una mayor incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica en el grupo de bevacizumab comparado con el grupo control (56).

En la mayoría de las pacientes, tras retirar el tratamiento con bevacizumab se recuperó la función ovárica. Se desconoce el efecto a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fertilidad (56).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Bevacizumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se ha notificado somnolencia y síncope con el uso de Bevacizumab. Si los pacientes experimentan síntomas que

afectan a su visión o concentración, o su capacidad de reacción, deben ser advertidos de no conducir y utilizar máquinas hasta que los síntomas desaparezcan (56).

Precauciones

Perforaciones gastrointestinales y fístulas:

El tratamiento con Bevacizumab puede elevar el riesgo de perforación gastrointestinal y de la vesícula biliar (56).

El tratamiento con Bevacizumab debe suspenderse definitivamente en caso de perforación gastrointestinal (56).

Las pacientes que reciben Bevacizumab para el tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas entre la vagina y cualquier parte del tubo gastrointestinal (fístulas gastrointestinales-vaginales) (56).

Fístulas no gastrointestinales:

Los pacientes tratados con Bevacizumab pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas. Se suspenderá definitivamente la administración de Bevacizumab en pacientes con fístula traqueo esofágica o con cualquier tipo de fístula de grado 4.

La información sobre el uso continuado de Bevacizumab en pacientes con otros tipos de fístulas es limitada (56).

En caso de fístulas internas que no se localicen en el tubo digestivo, se debe considerar la suspensión del tratamiento con Bevacizumab (56).

Hemorragia:

En los pacientes tratados con Bevacizumab el riesgo de hemorragia, en particular de hemorragia asociada al tumor, es elevado. Se suspenderá definitivamente la administración de Bevacizumab en pacientes que sufran hemorragias de grado 3 o 4 durante el tratamiento (56).

Se excluyó sistemáticamente de los ensayos clínicos con Bevacizumab a los pacientes que, según las pruebas de diagnóstico por imágenes o los signos y síntomas, presentaran metástasis del sistema nervioso central (SNC), por lo que el riesgo de hemorragia del SNC en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados (56).

Se vigilará en los pacientes la presencia de signos y síntomas de hemorragia del SNC, y se suspenderá la administración de Bevacizumab en caso de hemorragia intracraneal (56).

No hay datos sobre el perfil de toxicidad de Bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en tratamiento anticoagulante con dosis plenas de una tromboembolia anterior al inicio del tratamiento con Bevacizumab, puesto que tales pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. Por consiguiente, se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento con Bevacizumab en tales pacientes.

Sin embargo, no parece que en los pacientes que sufren una trombosis venosa durante el tratamiento con Bevacizumab sea mayor el riesgo de hemorragia de grado 3 o superior si reciben dosis plenas de warfarina y Bevacizumab simultáneamente.

Infecciones oculares graves tras la preparación de la solución para uso intravítreo no aprobado:

Se han descrito casos individuales y series de graves acontecimientos oculares adversos (endofalmitis infecciosa y otros trastornos oculares inflamatorios inclusive) tras el uso intravítreo no aprobado de Bevacizumab preparado a partir de viales aprobados para la administración intravenosa en pacientes con cáncer (56).

Algunos de estos acontecimientos han causado pérdida visual de diversos grados, incluida la ceguera permanente.

Hemorragia pulmonar/ hemoptisis:

Los pacientes con CPNM tratados con Bevacizumab pueden correr un riesgo de hemorragia pulmonar/ hemoptisis grave o, en algunos casos, letal (56). Los pacientes con historia reciente de hemorragia pulmonar/ hemoptisis (> 1/2 cucharilla de sangre roja) no deben recibir Bevacizumab.

Hipertensión arterial:

Entre los pacientes tratados con Bevacizumab se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión (56).

De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de la hipertensión probablemente depende de la dosis (56).

La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de empezar el tratamiento con Bevacizumab (56).

No hay datos sobre el efecto de Bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de comenzar el tratamiento con este medicamento (56).

Se recomienda vigilar la tensión arterial durante el tratamiento con Bevacizumab (56).

En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente con un tratamiento antihipertensivo estándar ajustado a la situación particular del paciente afectado (56).

El tratamiento con Bevacizumab debe suspenderse definitivamente si una hipertensión clínicamente importante no puede controlarse de modo adecuado con un tratamiento antihipertensivo o si el paciente sufre una crisis hipertensiva o una encefalopatía hipertensiva (56).

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SLPR):

En raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con Bevacizumab signos y síntomas compatibles con el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), un raro trastorno neurológico que se manifiesta clínicamente con los siguientes signos y síntomas (entre otros): convulsiones, cefalea, estado mental alterado, deterioro visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada (56).

El diagnóstico de SLPR requiere la confirmación por técnicas de imagen cerebral, preferiblemente la resonancia magnética (RM). En pacientes con SLPR se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la retirada de Bevacizumab (56).

Se desconocen los efectos toxicológicos de reiniciar la administración de Bevacizumab en los pacientes que hayan experimentado antes el SLPR (56).

Tromboembolia arterial:

En los estudios clínicos, la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales (accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios e infarto agudo de miocardio) fue superior en los pacientes tratados con Bevacizumab + quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola (56).

Bevacizumab se suspenderá definitivamente en caso de eventos de tromboembolia arterial.

Los pacientes tratados con Bevacizumab + quimioterapia que tengan más de 65 años o antecedentes de tromboembolia arterial corren un mayor riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia arterial mientras reciben Bevacizumab.

El tratamiento de tales pacientes con Bevacizumab exige precaución.

Tromboembolia venosa:

Los pacientes tratados con Bevacizumab pueden correr el riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia venosa, incluida una embolia pulmonar (56).

Las pacientes que reciben Bevacizumab como tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de sufrir eventos tromboembólicos venosos:

Se suspenderá la administración de Bevacizumab en los pacientes con episodios de tromboembolia venosa potencialmente mortales (grado 4), como embolia pulmonar. Si ésta es de grado = 3, se los vigilará estrechamente.

Insuficiencia cardíaca congestiva:

En los estudios clínicos se han descrito episodios compatibles con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (56).

Las observaciones clínicas iban desde descenso asintomático de la fracción de eyección ventricular izquierda a ICC sintomática, con necesidad de tratamiento u hospitalización.

La administración de Bevacizumab a pacientes con una cardiopatía clínicamente importante, por ejemplo una coronariopatía preexistente, o ICC preexistente exige especial precaución. La mayoría de los pacientes que sufrieron ICC presentaban carcinoma de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas o radioterapia de la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo de ICC.

En los pacientes del estudio avf3694g tratados con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas previamente no se elevó la incidencia de ICC de todos los grados en el grupo de antraciclina + bevacizumab en comparación con los que habían recibido antraciclinas solamente.

Tanto en el estudio avf3694g como en avf3693g, episodios de ICC de grado 3 o superior fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que entre los que recibieron quimioterapia sola.

Esta observación concuerda con los resultados de otros estudios del carcinoma de mama metastásico sin tratamiento antraciclínico concomitante.

Neutropenia:

Se ha observado un incremento de las tasas de neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia grave (incluidos algunos fallecimientos) en los pacientes

tratados con ciertos regímenes quimioterápicos mielotóxicos + Bevacizumab en comparación con la quimioterapia sola (56).

Cicatrización de heridas:

Bevacizumab puede afectar negativamente al proceso de cicatrización de las heridas. El tratamiento con Bevacizumab no debe iniciarse hasta que hayan transcurrido al menos 28 días desde una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado por completo (56).

En caso de complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento con Bevacizumab, éste debe retirarse temporalmente hasta la plena cicatrización de la herida. La administración de Bevacizumab debe suspenderse de forma transitoria ante una intervención quirúrgica programada.

En raras ocasiones se han notificado casos de fascitis necrotizante, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con Bevacizumab; generalmente fueron secundarios a complicaciones de la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas.

En pacientes que desarrollen una fascitis necrotizante se interrumpirá la administración de Bevacizumab y se instaurará cuanto antes el tratamiento pertinente.

Proteinuria:

En los estudios clínicos, la incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola (56).

Proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) fue poco frecuente en los pacientes tratados con Bevacizumab. En caso de proteinuria de grado 4, la administración de Bevacizumab debe suspenderse definitivamente.

Reacciones de hipersensibilidad, reacciones a la infusión:

Los pacientes pueden sufrir reacciones a la infusión/ de hipersensibilidad. Se recomienda observar estrechamente a los pacientes durante la administración de bevacizumab y tras la misma, como corresponde a cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico (56).

En caso de que se produzca una reacción, se debe retirar la infusión e instaurar las medidas terapéuticas adecuadas. No se considera necesaria la premedicación sistemática.

Insuficiencia ovárica / fecundidad:

Bevacizumab puede alterar la fecundidad femenina. Por tanto, antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab de mujeres con capacidad de procrear deben analizarse con ellas estrategias para preservar la fecundidad (56).

Reacciones adversas:

Serios:

- Cardiovasculares: tromboembolismo arterial, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, encefalopatía hipertensiva, infarto de miocardio.
- Dermatológicos: alteración de la cicatrización de heridas, fascitis necrotizante, dehiscencia de la herida.
- Endocrino metabólica: hipopotasemia.
- Gastrointestinales: dolor abdominal, fístula gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal, hematemesis, fístula traqueoesofágica.
- Hematológicos: trombosis venosa profunda, neutropenia febril, hemorragia, neutropenia.
- Hepáticos: fístula del conducto biliar.
- Inmunológicos: complicación de la infusión.
- Neurológicos: oclusión de la arteria cerebral, hemorragia cerebral, infarto cerebral hemorrágica, hemorragia intracraneal, síndrome de encefalopatía posterior reversible, hemorragia subaracnoidea, ataque isquémico transitorio.
- Renales: fístula biliar, fístula de pelvis renal, síndrome nefrótico, proteinuria, creatinina sérica elevada, microangiopatía trombótica.
- Reproductivos: en mujeres, fístula del tracto genital, sangrado vaginal no menstrual, hallazgo de fístula vaginal.
- Respiratorios: fístula broncopleurales, hemoptisis, neumonía intersticial, perforación del tabique nasal, hemorragia pulmonar, hipertensión pulmonar.
- Otros: angioedema.

Comunes:

Los efectos secundarios comunes del tratamiento de los inhibidores de VEGF incluyen:

- o síntomas generales tales como fatiga y astenia,
- o síntomas gastrointestinales tales como diarrea y estomatitis,
- o toxicidades de la piel,
- o toxicidades cardiovasculares y
- o a Variedad de anomalías de laboratorio.
- Dermatológicos: síndrome mano-pie (HFS), despigmentación cutánea y / o capilar y erupción cutánea.
- Cardiovasculares: la hipertensión es la más frecuente (hasta el 46%). Se ha observado hipertensión con todos estos agentes y se ha considerado un biomarcador bastante fiable para la respuesta. Los efectos secundarios

cardíacos incluyen insuficiencia cardíaca congestiva e isquemia o infarto de miocardio.

- Metabólico-endocrinos: hiperglucemia, hipomagnesemia, disminución de peso. Se ha demostrado que varias anomalías metabólicas y de laboratorio ocurren en pacientes tratados con inhibidores de VEGFR. Estos incluyen anomalías renales y electrolíticas tales como aumento de la creatinina (hasta 70%), proteinuria (71%), anomalías en los niveles de sodio, potasio, magnesio y calcio en hasta 37%, 50%, 31% y 59%, respectivamente.
- Gastrointestinales: estreñimiento, diarrea, indigestión pérdida de apetito, estomatitis, alteración del gusto, vómitos.
- Hematológicos: hemorragia. En los pacientes tratados con bevacizumab + interferón (IFN), sunitinib y sorafenib se han observado episodios hemorrágicos, más comúnmente, epistaxis. Hasta la fecha no se ha informado de ningún efecto directo de estos agentes sobre el tejido pulmonar; Por lo tanto, la aparición de disnea podría ser un evento secundario debido a metástasis pulmonares o edema como resultado de hipertensión de alto grado o insuficiencia cardíaca congestiva. La incidencia de la mielotoxicidad de grados 3 y 4 es baja con los inhibidores de VEGFR cuando se compara con el tratamiento clásico del cáncer, como la quimioterapia.
- Inmunológicos: enfermedad infecciosa.
- Musculo-esqueléticos: dolor de espalda.
- Neurológicos: astenia, cefalea.
- Renales: proteinuria.
- Respiratorios: disnea, epistaxis, infección respiratoria superior.
- Otros: fatiga.

El número de muertes en cada brazo del estudio elaborado por Reliance se compararon por significación estadística y la diferencia se encontró que el (3,66%) del brazo Bevastim® (bevacizumab) y un sujeto (4,55%) del brazo de comparación interrumpieron el estudio debido a un evento adverso, y se monitorizaron las reacciones relacionadas con la infusión durante el estudio.

El perfil de eventos adversos en los dos brazos fue en línea con el perfil conocido de Bevacizumab

Interacciones:

Efecto de agentes antineoplásicos en la farmacocinética de bevacizumab

No se observaron interacciones clínicamente relevantes en la farmacocinética de bevacizumab con la administración concomitante de quimioterapia según los resultados del análisis farmacocinético poblacional. En los pacientes tratados con

Avastin en monoterapia no hubo diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes en el aclaramiento de bevacizumab en comparación con

los pacientes tratados con Avastin en combinación con interferón alfa 2a, erlotinib o quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto de bevacizumab en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos

No se observaron interacciones clínicamente relevantes de bevacizumab en la farmacocinética de la administración concomitante de interferón alfa 2a, erlotinib (y su metabolito activo OSI-420), o quimioterapia con irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxiplatino (que se determinó midiendo los niveles de platino libre y total), y cisplatino. No se pudieron extraer conclusiones del efecto de bevacizumab en la farmacocinética de gemcitabina.

Combinación de bevacizumab y maleato de sunitinib

En dos ensayos clínicos de carcinoma de células renales metastásico, se notificó anemia hemolítica microangiopática (MAHA) en 7 de 19 pacientes tratados con la combinación de bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) y maleato de sunitinib (50 mg diarios). MAHA es un trastorno hemolítico que se puede presentar con fragmentación de glóbulos rojos, anemia y trombocitopenia. Además, en algunos de los pacientes se observó hipertensión (incluyendo crisis hipertensiva), creatinina elevada y síntomas neurológicos. Todos estos acontecimientos fueron reversibles tras la retirada de bevacizumab y maleato de sunitinib.

Combinación con tratamientos basados en platino o taxanos

Se han observado un aumento en las tasas de neutropenia grave, neutropenia febril, o infección con o sin neutropenia grave (incluyendo algunos casos mortales), principalmente en pacientes tratados con terapias basadas en platino o taxanos en el tratamiento del CPNM o CMm.

Radioterapia

No se han establecido la seguridad y la eficacia de la administración concomitante de radioterapia y Anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR en combinación con diferentes regímenes de bevacizumab.

No se han realizado estudios de interacción. Para el tratamiento del CCRm los anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR no se deben administrar en combinación con regímenes de quimioterapia que contengan bevacizumab. Los resultados de dos estudios aleatorizados, fase III, PACCE y CAIRO-2 en pacientes con CCRm, sugieren que el uso de anticuerpos monoclonales anti-EGFR, panitumumab y cetuximab respectivamente, en combinación con bevacizumab más quimioterapia, se asocia a un descenso de la SLP y/o de la SG y con un incremento de la toxicidad, si se compara con bevacizumab más regímenes de quimioterapia solo.

Vía de administración:
Forma de administración

- La dosis inicial debe administrarse en perfusión intravenosa durante 90 minutos. Si se tolera bien la primera perfusión, la segunda puede administrarse durante 60 minutos. Si se tolera bien la perfusión de 60 minutos, todas las perfusiones siguientes se pueden administrar durante 30 minutos.
- No debe administrarse como pulso o bolo intravenoso.
- No se recomienda la reducción de la dosis en caso de aparición de reacciones adversas. Si es necesario, el tratamiento debe interrumpirse permanente o temporalmente.

Bevacizumab debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos.

Dosificación y Grupo etario:

Está indicado en el tratamiento de carcinoma metastásico de colon o recto; carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente; CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable; CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR; cáncer renal avanzado y/o metastásico; glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa; cáncer epitelial de ovario estadio III con citoreducción sub-óptima o no cirugía de cito-reducción y estadio IV; carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico (57).

Las dosis que se presentan en esta sección son indicativas y debe consultarse el protocolo específico de cada condición de salud, para su aplicación Vía intravenosa (58):

- Cáncer colorectal: 5 mg/kg cada 2 semanas.
- Glioblastoma: 10 mg/kg cada 2 semanas.
- Cáncer de pulmón no microcítico, no escamoso: 15 mg/kg cada 3 semanas.
- Cáncer epitelial de ovario: 15 mg/kg cada 3 semanas

Cáncer metastásico de colon o recto (CCRm)

La dosis recomendada de Bevacizumab es de 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas o de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de mama metastásico (CMm)

La dosis recomendada de Bevacizumab es de 10 mg/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas o de 15 mg/kg de peso corporal una vez cada 3 semanas.

administrados como perfusión intravenosa. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

Primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso en combinación con quimioterapia basada en platino

Bevacizumab se administra en combinación con quimioterapia basada en platino durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de Bevacizumab en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de Bevacizumab es de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

En los pacientes con CPNM se ha demostrado el beneficio clínico con las dosis tanto de 7,5 mg/kg como de 15 mg/kg. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras en EGFR en combinación con Erlotinib

Se debe llevar a cabo el test de la mutación de EGFR antes de iniciar el tratamiento con la combinación de Bevacizumab y Erlotinib. Cuando se evalúa el estado de mutación del EGFR de un paciente, es importante elegir una metodología adecuadamente validada y robusta para evitar la obtención de falsos negativos o falsos positivos. La dosis recomendada de Bevacizumab cuando se utiliza en combinación con Erlotinib es de 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas. Se recomienda continuar el tratamiento con Bevacizumab en combinación con Erlotinib hasta progresión de la enfermedad. Para la posología y método de administración de Erlotinib, por favor consultar la ficha técnica de Erlotinib.

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (CRm)

La dosis recomendada de Bevacizumab es de 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio y peritoneal primario

Tratamiento en primera línea:

Bevacizumab se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de un uso continuado de Bevacizumab en monoterapia hasta progresión de la enfermedad o hasta un máximo de 15 meses o toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero. La dosis recomendada de Bevacizumab es de 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Tratamiento de la enfermedad recurrente sensible a platino:

Bevacizumab se administra en combinación con carboplatino y gemcitabina durante 6 ciclos y hasta 10 ciclos de tratamiento seguido de un uso continuado de Bevacizumab en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Bevacizumab es de 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

Tratamiento de la enfermedad recurrente resistente a platino:

Bevacizumab se administra en combinación con uno de los siguientes fármacos: paclitaxel, topotecán, (administrado semanalmente) o doxorubicina liposomal pegilada. La dosis recomendada de Bevacizumab es de 10 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 2 semanas como perfusión intravenosa.

Cuando Bevacizumab se administra en combinación con topotecán (administrado los días 1-5, cada 3 semanas), la dosis recomendada de Bevacizumab es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa. Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Cáncer de cérvix

Bevacizumab se administra en combinación con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán. La dosis recomendada de Bevacizumab es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa. Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal: No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática: No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años.

El uso de bevacizumab en la población pediátrica para las indicaciones del tratamiento de cánceres de colon, recto, mama, pulmón, ovario, trompa de Falopio, peritoneo, cérvix y riñón no es relevante.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración. Las perfusiones de Bevacizumab no deben administrarse o mezclarse con soluciones de glucosa. Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto los mencionados

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017113327
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017113327

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, 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:

Indicaciones:

Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente:

Bevacizumab agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del cpnm no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irreseccable.

Bevacizumab, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cpnm no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irreseccable con mutaciones activadoras del gen EGFR.

Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (inf).

Tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa.

Bevacizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante ("front line") de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio iii con citoreducción sub-óptima o no cirugía de cito-reducción y estadio iv.

Bevacizumab en asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán mas paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico

Contraindicaciones:

- Bevacizumab está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a:
 - Cualquier componente del producto;
 - Productos obtenidos en células ováricas de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.
- Bevacizumab está contraindicado en los pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central (SNC).
- Embarazo

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento (y hasta 6 meses después del mismo) (56).

Embarazo

No existen ensayos clínicos con datos sobre el tratamiento con Bevacizumab en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva incluyendo malformaciones (56).

Dado que se sabe que las IgGs atraviesan la placenta, se espera que Bevacizumab inhiba la angiogénesis en el feto, y, por lo tanto, se sospecha

que provoca defectos congénitos graves si se administra durante el embarazo (56).

En la experiencia poscomercialización, se han observado casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con quimioterápicos embriotóxicos conocidos.

Bevacizumab está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

No se sabe si bevacizumab se excreta en la leche materna. Dado que la IgG materna se excreta en la leche y que bevacizumab puede afectar negativamente al crecimiento y desarrollo del niño, se debe interrumpir la lactancia materna durante la terapia y durante al menos los 6 meses posteriores a la administración de la última dosis de Bevacizumab.

Fertilidad

Estudios de toxicidad de dosis repetidas en animales han demostrado que bevacizumab podría tener un efecto adverso sobre la fertilidad femenina.

Un subestudio con mujeres premenopáusicas de un ensayo en fase III para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon, mostró una mayor incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica en el grupo de bevacizumab comparado con el grupo control.

En la mayoría de las pacientes, tras retirar el tratamiento con bevacizumab se recuperó la función ovárica. Se desconoce el efecto a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Bevacizumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se ha notificado somnolencia y síncope con el uso de Bevacizumab. Si los pacientes experimentan síntomas que afectan a su visión o concentración, o su capacidad de reacción, deben ser advertidos de no conducir y utilizar máquinas hasta que los síntomas desaparezcan.

Precauciones

Perforaciones gastrointestinales y fístulas:

El tratamiento con Bevacizumab puede elevar el riesgo de perforación gastrointestinal y de la vesícula biliar.

El tratamiento con Bevacizumab debe suspenderse definitivamente en caso de perforación gastrointestinal.

Las pacientes que reciben Bevacizumab para el tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas entre la vagina y cualquier parte del tubo gastrointestinal (fístulas gastrointestinales-vaginales).

Fístulas no gastrointestinales:

Los pacientes tratados con Bevacizumab pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas. Se suspenderá definitivamente la administración de Bevacizumab en pacientes con fístula traqueo esofágica o con cualquier tipo de fístula de grado 4.

La información sobre el uso continuado de Bevacizumab en pacientes con otros tipos de fístulas es limitada.

En caso de fístulas internas que no se localicen en el tubo digestivo, se debe considerar la suspensión del tratamiento con Bevacizumab.

Hemorragia:

En los pacientes tratados con Bevacizumab el riesgo de hemorragia, en particular de hemorragia asociada al tumor, es elevado. Se suspenderá definitivamente la administración de Bevacizumab en pacientes que sufran hemorragias de grado 3 o 4 durante el tratamiento.

Se excluyó sistemáticamente de los ensayos clínicos con Bevacizumab a los pacientes que, según las pruebas de diagnóstico por imágenes o los signos y síntomas, presentaran metástasis del sistema nervioso central (SNC), por lo que el riesgo de hemorragia del SNC en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados.

Se vigilará en los pacientes la presencia de signos y síntomas de hemorragia del SNC, y se suspenderá la administración de Bevacizumab en caso de hemorragia intracraneal.

No hay datos sobre el perfil de toxicidad de Bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en tratamiento anticoagulante con dosis plenas de una tromboembolia anterior al inicio del tratamiento con Bevacizumab, puesto que tales pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. Por consiguiente, se requiere precaución antes de **iniciar el tratamiento con Bevacizumab en tales pacientes.**

Sin embargo, no parece que en los pacientes que sufren una trombosis venosa durante el tratamiento con Bevacizumab sea mayor el riesgo de hemorragia de grado 3 o superior si reciben dosis plenas de warfarina y Bevacizumab simultáneamente.

Infecciones oculares graves tras la preparación de la solución para uso intravítreo no aprobado:

Se han descrito casos individuales y series de graves acontecimientos oculares adversos (endofalmitis infecciosa y otros trastornos oculares inflamatorios inclusive) tras el uso intravítreo no aprobado de Bevacizumab preparado a partir de viales aprobados para la administración intravenosa en pacientes con cáncer.

Algunos de estos acontecimientos han causado pérdida visual de diversos grados, incluida la ceguera permanente.

Hemorragia pulmonar/ hemoptisis:

Los pacientes con CPNM tratados con Bevacizumab pueden correr un riesgo de hemorragia pulmonar/ hemoptisis grave o, en algunos casos, letal (56). Los pacientes con historia reciente de hemorragia pulmonar/ hemoptisis (> 1/2 cucharilla de sangre roja) no deben recibir Bevacizumab.

Hipertensión arterial:

Entre los pacientes tratados con Bevacizumab se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión.

De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de la hipertensión probablemente depende de la dosis.

La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de empezar el tratamiento con Bevacizumab (56).

No hay datos sobre el efecto de Bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de comenzar el tratamiento con este medicamento (56).

Se recomienda vigilar la tensión arterial durante el tratamiento con Bevacizumab (56).

En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente con un tratamiento antihipertensivo estándar ajustado a la situación particular **del paciente afectado.**

El tratamiento con Bevacizumab debe suspenderse definitivamente si una hipertensión clínicamente importante no puede controlarse de modo adecuado con un tratamiento antihipertensivo o si el paciente sufre una crisis hipertensiva o una encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SLPR):

En raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con Bevacizumab signos y síntomas compatibles con el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), un raro trastorno neurológico que se manifiesta clínicamente con los siguientes signos y síntomas (entre otros): convulsiones, cefalea, estado mental alterado, deterioro visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada.

El diagnóstico de SLPR requiere la confirmación por técnicas de imagen cerebral, preferiblemente la resonancia magnética (RM). En pacientes con SLPR se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la retirada de Bevacizumab.

Se desconocen los efectos toxicológicos de reiniciar la administración de Bevacizumab en los pacientes que hayan experimentado antes el SLPR.

Tromboembolia arterial:

En los estudios clínicos, la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales (accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios e infarto agudo de miocardio) fue superior en los pacientes tratados con Bevacizumab + quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola.

Bevacizumab se suspenderá definitivamente en caso de eventos de tromboembolia arterial.

Los pacientes tratados con Bevacizumab + quimioterapia que tengan más de 65 años o antecedentes de tromboembolia arterial corren un mayor riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia arterial mientras reciben Bevacizumab.

El tratamiento de tales pacientes con Bevacizumab exige precaución.

Tromboembolia venosa:

Los pacientes tratados con Bevacizumab pueden correr el riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia venosa, incluida una embolia pulmonar.

Las pacientes que reciben Bevacizumab como tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de sufrir eventos tromboembólicos venosos:

Se suspenderá la administración de Bevacizumab en los pacientes con episodios de tromboembolia venosa potencialmente mortales (grado 4), como embolia pulmonar. Si ésta es de grado = 3, se los vigilará estrechamente.

Insuficiencia cardíaca congestiva:

En los estudios clínicos se han descrito episodios compatibles con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

Las observaciones clínicas iban desde descenso asintomático de la fracción de eyección ventricular izquierda a ICC sintomática, con necesidad de tratamiento u hospitalización.

La administración de Bevacizumab a pacientes con una cardiovascular patología clínicamente importante, por ejemplo una coronariopatía preexistente, o ICC preexistente exige especial precaución. La mayoría de los pacientes que sufrieron ICC presentaban carcinoma de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas o radioterapia de la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo de ICC.

En los pacientes del estudio avf3694g tratados con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas previamente no se elevó la incidencia de ICC de todos los grados en el grupo de antraciclina + bevacizumab en comparación con los que habían recibido antraciclinas solamente.

Tanto en el estudio avf3694g como en avf3693g, episodios de ICC de grado 3 o superior fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que entre los que recibieron quimioterapia sola.

Esta observación concuerda con los resultados de otros estudios del carcinoma de mama metastásico sin tratamiento antraciclínico concomitante.

Neutropenia:

Se ha observado un incremento de las tasas de neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia grave (incluidos algunos fallecimientos) en los pacientes tratados con ciertos regímenes quimioterápicos mielotóxicos + Bevacizumab en comparación con la quimioterapia sola (56).

Cicatrización de heridas:

Bevacizumab puede afectar negativamente al proceso de cicatrización de las heridas. El tratamiento con Bevacizumab no debe iniciarse hasta que hayan

transcurrido al menos 28 días desde una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado por completo.

En caso de complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento con Bevacizumab, éste debe retirarse temporalmente hasta la plena cicatrización de la herida. La administración de Bevacizumab debe suspenderse de forma transitoria ante una intervención quirúrgica programada.

En raras ocasiones se han notificado casos de fascitis necrotizante, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con Bevacizumab; generalmente fueron secundarios a complicaciones de la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas.

En pacientes que desarrollen una fascitis necrotizante se interrumpirá la administración de Bevacizumab y se instaurará cuanto antes el tratamiento pertinente.

Proteinuria:

En los estudios clínicos, la incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola.

Proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) fue poco frecuente en los pacientes tratados con Bevacizumab. En caso de proteinuria de grado 4, la administración de Bevacizumab debe suspenderse definitivamente.

Reacciones de hipersensibilidad, reacciones a la infusión:

Los pacientes pueden sufrir reacciones a la infusión/ de hipersensibilidad. Se recomienda observar estrechamente a los pacientes durante la administración de bevacizumab y tras la misma, como corresponde a cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico (56).

En caso de que se produzca una reacción, se debe retirar la infusión e instaurar las medidas terapéuticas adecuadas. No se considera necesaria la premedicación sistemática.

Insuficiencia ovárica / fecundidad:

Bevacizumab puede alterar la fecundidad femenina. Por tanto, antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab de mujeres con capacidad de procrear deben analizarse con ellas estrategias para preservar la fecundidad (56).

Reacciones adversas:

Serios:

- **Cardiovasculares:** tromboembolismo arterial, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, encefalopatía hipertensiva, infarto de miocardio.
- **Dermatológicos:** alteración de la cicatrización de heridas, fascitis necrotizante, dehiscencia de la herida.
- **Endocrino metabólica:** hipopotasemia.
- **Gastrointestinales:** dolor abdominal, fístula gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal, hematemesis, fístula traqueoesofágica.
- **Hematológicos:** trombosis venosa profunda, neutropenia febril, hemorragia, neutropenia.
- **Hepáticos:** fístula del conducto biliar.
- **Inmunológicos:** complicación de la infusión.
- **Neurológicos:** oclusión de la arteria cerebral, hemorragia cerebral, infarto cerebral hemorrágica, hemorragia intracraneal, síndrome de encefalopatía posterior reversible, hemorragia subaracnoidea, ataque isquémico transitorio.
- **Renales:** fístula biliar, fístula de pelvis renal, síndrome nefrótico, proteinuria, creatinina sérica elevada, microangiopatía trombótica.
- **Reproductivos:** en mujeres, fístula del tracto genital, sangrado vaginal no menstrual, hallazgo de fístula vaginal.
- **Respiratorios:** fístula broncopleurales, hemoptisis, neumonía intersticial, perforación del tabique nasal, hemorragia pulmonar, hipertensión pulmonar.
- **Otros:** angioedema.

Comunes:

Los efectos secundarios comunes del tratamiento de los inhibidores de VEGF incluyen:

- o síntomas generales tales como fatiga y astenia,
- o síntomas gastrointestinales tales como diarrea y estomatitis,
- o toxicidades de la piel,
- o toxicidades cardiovasculares y
- o a Variedad de anomalías de laboratorio.
- **Dermatológicos:** síndrome mano-pie (HFS), despigmentación cutánea y / o capilar y erupción cutánea.
- **Cardiovasculares:** la hipertensión es la más frecuente (hasta el 46%). Se ha observado hipertensión con todos estos agentes y se ha considerado un biomarcador bastante fiable para la respuesta. Los efectos secundarios cardíacos incluyen insuficiencia cardíaca congestiva e isquemia o infarto de miocardio.

- **Metabólico-endocrinos:** hiperglucemia, hipomagnesemia, disminución de peso. Se ha demostrado que varias anomalías metabólicas y de laboratorio ocurren en pacientes tratados con inhibidores de VEGFR. Estos incluyen anomalías renales y electrolíticas tales como aumento de la creatinina (hasta 70%), proteinuria (71%), anomalías en los niveles de sodio, potasio, magnesio y calcio en hasta 37%, 50%, 31% y 59%, respectivamente.
- **Gastrointestinales:** estreñimiento, diarrea, indigestión pérdida de apetito, estomatitis, alteración del gusto, vómitos.
- **Hematológicos:** hemorragia. En los pacientes tratados con bevacizumab + interferón (IFN), sunitinib y sorafenib se han observado episodios hemorrágicos, más comúnmente, epistaxis. Hasta la fecha no se ha informado de ningún efecto directo de estos agentes sobre el tejido pulmonar; Por lo tanto, la aparición de disnea podría ser un evento secundario debido a metástasis pulmonares o edema como resultado de hipertensión de alto grado o insuficiencia cardíaca congestiva. La incidencia de la mielotoxicidad de grados 3 y 4 es baja con los inhibidores de VEGFR cuando se compara con el tratamiento clásico del cáncer, como la quimioterapia.
- **Inmunológicos:** enfermedad infecciosa.
- **Musculo-esqueléticos:** dolor de espalda.
- **Neurológicos:** astenia, cefalea.
- **Renales:** proteinuria.
- **Respiratorios:** disnea, epistaxis, infección respiratoria superior.
- **Otros:** fatiga.

El número de muertes en cada brazo del estudio elaborado por Reliance se compararon por significación estadística y la diferencia se encontró que el (3,66%) del brazo Bevastim® (bevacizumab) y un sujeto (4,55%) del brazo de comparación interrumpieron el estudio debido a un evento adverso, y se monitorizaron las reacciones relacionadas con la infusión durante el estudio.

El perfil de eventos adversos en los dos brazos fue en línea con el perfil conocido de Bevacizumab

Interacciones:

Efecto de agentes antineoplásicos en la farmacocinética de bevacizumab

No se observaron interacciones clínicamente relevantes en la farmacocinética de bevacizumab con la administración concomitante de quimioterapia según los resultados del análisis farmacocinético poblacional.

En los pacientes tratados con Avastin en monoterapia no hubo diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes en el aclaramiento de bevacizumab en comparación con los pacientes tratados con Avastin en

combinación con interferón alfa 2a, erlotinib o quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto de bevacizumab en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos

No se observaron interacciones clínicamente relevantes de bevacizumab en la farmacocinética de la administración concomitante de interferón alfa 2a, erlotinib (y su metabolito activo OSI-420), o quimioterapia con irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxiplatino (que se determinó midiendo los niveles de platino libre y total), y cisplatino. No se pudieron extraer conclusiones del efecto de bevacizumab en la farmacocinética de gemcitabina.

Combinación de bevacizumab y maleato de sunitinib

En dos ensayos clínicos de carcinoma de células renales metastásico, se notificó anemia hemolítica microangiopática (MAHA) en 7 de 19 pacientes tratados con la combinación de bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) y maleato de sunitinib (50 mg diarios). MAHA es un trastorno hemolítico que se puede presentar con fragmentación de glóbulos rojos, anemia y trombocitopenia. Además, en algunos de los pacientes se observó hipertensión (incluyendo crisis hipertensiva), creatinina elevada y síntomas neurológicos. Todos estos acontecimientos fueron reversibles tras la retirada de bevacizumab y maleato de sunitinib.

Combinación con tratamientos basados en platino o taxanos

Se han observado un aumento en las tasas de neutropenia grave, neutropenia febril, o infección con o sin neutropenia grave (incluyendo algunos casos mortales), principalmente en pacientes tratados con terapias basadas en platino o taxanos en el tratamiento del CPNM o CMm.

Radioterapia

No se han establecido la seguridad y la eficacia de la administración concomitante de radioterapia y Anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR en combinación con diferentes regímenes de bevacizumab.

No se han realizado estudios de interacción. Para el tratamiento del CCRm los anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR no se deben administrar en combinación con regímenes de quimioterapia que contengan bevacizumab. Los resultados de dos estudios aleatorizados, fase III, PACCE y CAIRO-2 en pacientes con CCRm, sugieren que el uso de anticuerpos monoclonales anti-EGFR, panitumumab y cetuximab respectivamente, en combinación con bevacizumab más quimioterapia, se asocia a un descenso de la SLP y/o de la

SG y con un incremento de la toxicidad, si se compara con bevacizumab más regímenes de quimioterapia solo.

Vía de administración: Intravenosa

Forma de administración

- **La dosis inicial debe administrarse en perfusión intravenosa durante 90 minutos. Si se tolera bien la primera perfusión, la segunda puede administrarse durante 60 minutos. Si se tolera bien la perfusión de 60 minutos, todas las perfusiones siguientes se pueden administrar durante 30 minutos.**
- **No debe administrarse como pulso o bolo intravenoso.**
- **No se recomienda la reducción de la dosis en caso de aparición de reacciones adversas. Si es necesario, el tratamiento debe interrumpirse permanente o temporalmente.**

Bevacizumab debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos.

Dosificación y Grupo etario:

Carcinoma metastásico de colon o recto (CCRm)

La dosis recomendada de Bevacizumab es de 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas o de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable

Cáncer de mama metastásico (CMm)

La dosis recomendada de Bevacizumab es de 10 mg/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas o de 15 mg/kg de peso corporal una vez cada 3 semanas administrados como perfusión intravenosa. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

Primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso en combinación con quimioterapia basada en platino

Bevacizumab se administra en combinación con quimioterapia basada en platino durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de Bevacizumab en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de Bevacizumab es de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas. En los pacientes con CPNM se ha demostrado el beneficio clínico con las dosis tanto de 7,5 mg/kg como de 15 mg/kg. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras en EGFR en combinación con erlotinib

Se debe llevar a cabo el test de la mutación de EGFR antes de iniciar el tratamiento con la combinación de Bevacizumab y erlotinib. Cuando se evalúa el estado de mutación del EGFR de un paciente, es importante elegir una metodología adecuadamente validada y robusta para evitar la obtención de falsos negativos o falsos positivos. La dosis recomendada de Bevacizumab cuando se utiliza en combinación con erlotinib es de 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas. Se recomienda continuar el tratamiento con Bevacizumab en combinación con erlotinib hasta progresión de la enfermedad.

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (CRm)

La dosis recomendada de Bevacizumab es de 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio y peritoneal primario

Tratamiento en primera línea: Bevacizumab se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de un uso continuado de Bevacizumab en monoterapia hasta progresión de la enfermedad o hasta un máximo de 15 meses o toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero. La dosis recomendada de Bevacizumab es de 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Tratamiento de la enfermedad recurrente sensible a platino: Bevacizumab se administra en combinación con carboplatino y gemcitabina durante 6 ciclos.

y hasta 10 ciclos de tratamiento o en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos y hasta 8 ciclos de tratamiento, seguido de un uso continuado de Bevacizumab en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de Bevacizumab es de 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

Tratamiento de la enfermedad recurrente resistente a platino: Bevacizumab se administra en combinación con uno de los siguientes fármacos: paclitaxel, topotecán, (administrado semanalmente) o doxorubicina liposomal pegilada. La dosis recomendada de Avastin es de 10 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 2 semanas como perfusión intravenosa. Cuando Bevacizumab se administra en combinación con topotecán (administrado los días 1-5, cada 3 semanas), la dosis recomendada de Bevacizumab es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa. Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

Cáncer de cérvix

Bevacizumab se administra en combinación con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán. La dosis recomendada de Bevacizumab es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa. Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable

Glioblastoma: 10 mg/kg cada 2 semanas

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal: No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática: No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años.

El uso de bevacizumab en la población pediátrica para las indicaciones del tratamiento de cánceres de colon, recto, mama, pulmón, ovario, trompa de Falopio, peritoneo, cérvix y riñón no es relevante.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración. Las perfusiones de Bevacizumab no deben administrarse o mezclarse con soluciones de glucosa. Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto los mencionados

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

En cuanto al plan de gestión de riesgo el interesado debe:

- Adjuntar carta soportando el nombre del producto relacionado en el plan de gestión de riesgos (PGR) para que corresponda al producto presentado para autorización. De ser necesario adjuntar el PGR correspondiente a Bevastim.
- Incluir en contraindicaciones Embarazo.
- Adjuntar programa de acompañamiento al paciente de alta intensidad y material educativo.

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

**3.2.2.6. BEVAX® 100mg /4mL
BEVAX® 400 mg/16 mL**

Expediente : 20129484
Radicado : 2017090237
Fecha : 28/06/2017
Interesado : Exeltis S.A.S.

Fabricante : PharmADN S.A

Composición:

Cada vial de 4mL contiene 100mg de Bevacizumab

Cada vial de 16mL contiene 400mg de Bevacizumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión intravenosa

Indicaciones: Cáncer colo-rectal metastásico CCM:

Bevax® esta indicado para el tratamiento de primera línea en pacientes adultos con carcinoma metastásico de colon o recto en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado:

En combinación con quimioterapia basada en platino, Bevax® esta indicado, para el tratamiento de 1° línea de pacientes adultos con carcinoma pulmonar de células no pequeñas avanzado, no resecable, metastásico o recurrente, de histología no escamoso.

En combinación con Erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con (CPCNP no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico:

Bevax® esta indicado para el tratamiento de 1° línea en pacientes adultos con cáncer de células renales avanzado y/o metastásico, en combinación con interferón alfa-2A (INF).

Glioblastoma:

Bevax® esta indicado para el tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa.

Cáncer de ovario epitelial:

Bevax® en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante ("front line") de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio III con citoreducción sub-óptima o no, cirugía de cito-reducción y estadio IV.

Cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico:

Bevax® está indicado para el tratamiento de pacientes adultas con carcinoma persistente,

recurrente o metastásico de cuello uterino, en combinación ya sea con paclitaxel y cisplatino o bien paclitaxel y topotecan

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes de la formulación;
- Hipersensibilidad a productos derivados de células de ovario de hamster chino (CHO), o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.
- Bevax® está contraindicado en los pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central (SNC).
- Pacientes en Embarazo

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Fístulas y perforaciones gastrointestinales (GI): Durante el tratamiento con Bevacizumab los pacientes pueden tener incrementado el riesgo de perforación gastrointestinal y/o perforación de la vesícula biliar. El proceso inflamatorio intra-abdominal en pacientes con carcinoma metastásico de colon podría ser un factor de riesgo para perforaciones gastrointestinales, por lo que se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes.

La presentación típica puede incluir dolor abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento y fiebre. La perforación puede verse complicada por absceso abdominal, fístula y la necesidad de llevar a cabo ostomía. La mayoría de los casos aparecieron en los primeros 50 días del inicio de tratamiento con bevacizumab.

Se debe evitar el uso de bevacizumab en pacientes con cáncer de ovario con afectación recto-sigmoidea o pélvica tras estudio de imagen con TAC o con síntomas clínicos de obstrucción intestinal.

La radiación previa es un factor de riesgo para la perforación GI en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente.

El tratamiento debe interrumpirse de forma permanente en aquellos pacientes que **presenten perforación gastrointestinal.**

Fístulas GI-vaginales

Los pacientes bajo tratamiento con bevacizumab por cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico tienen más riesgo de fístulas entre la vagina y cualquier parte del tracto GI.

La radiación previa es un factor de riesgo importante para el desarrollo de fístula GI vaginal

Fístulas no-GI

Los pacientes pueden tener un riesgo aumentado de desarrollar fístulas durante el tratamiento con Bevacizumab. En caso de fístula traqueoesofágica (TE) o cualquier fístula de Grado 4 se debe interrumpir permanentemente el tratamiento. En otras fístulas internas que no se presenten en el tracto GI también debe considerarse la interrupción del tratamiento con el antiangiogénico.

Complicaciones en la cicatrización

Bevacizumab podría dificultar la cicatrización. Se notificaron complicaciones en la cicatrización de heridas graves, incluso complicaciones anastomóticas con resultado mortal.

En pacientes que hayan sido sometidos a cirugía mayor, deben aguardarse al menos 28 días para iniciar tratamiento con bevacizumab o bien hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado completamente. En caso de pacientes en tratamiento con el monoclonal que presenten complicaciones en la cicatrización debe interrumpirse la administración de bevacizumab.

Raramente se han reportado casos de fascitis necrotizante, incluso mortales. En pacientes que desarrollen esta patología debe suspenderse el tratamiento con bevacizumab.

Hemorragia

Los pacientes tratados con Bevacizumab tienen mayor riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia asociada al tumor. Suspender el bevacizumab a pacientes que desarrollen hemorragia de grado 3 ó 4 durante la terapia

Se deben monitorizar los pacientes con signos y síntomas de hemorragia en el SNC, y suspender el tratamiento con Bevacizumab en casos de hemorragia intracraneal.

Por lo tanto, se debe tener precaución antes de iniciar la terapia en pacientes con diatesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en aquellos que estaban

recibiendo dosis completas de anticoagulantes para el tratamiento del tromboembolismo antes del inicio de la terapia. Sin embargo, los pacientes que desarrollaron trombosis venosa durante el tratamiento y fueron tratados con warfarina aparentemente no tuvieron una mayor incidencia de hemorragia de Grado 3 o mayor.

Hemorragia pulmonar/hemoptisis

Los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, tratados con Bevacizumab pueden tener riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave, en algunos casos mortal. No deben tratarse con Bevacizumab pacientes con hemorragia pulmonar/hemoptisis reciente ($> 2,5$ ml de sangre roja). Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con bevacizumab en pacientes que desarrollen hemorragia severa durante la terapia.

Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (SERP):

Se han notificado casos raros de pacientes tratados con Bevacizumab que han desarrollado signos y síntomas que concuerdan con el SERP, trastorno neurológico raro que puede presentarse, entre otros, con los siguientes signos y síntomas: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteraciones visuales, o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico del SERP requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RMN).

En estos pacientes se recomienda realizar el tratamiento específico sintomático incluyendo el control de la hipertensión, junto con la interrupción del tratamiento con Bevacizumab. Se desconoce la seguridad de la reiniciación de la terapia con Bevacizumab en pacientes que hayan experimentado SERP previamente.

Precauciones

Hipertensión

Se ha observado una mayor incidencia de hipertensión en pacientes tratados con Bevacizumab. Según la información disponible hay probabilidades que la incidencia de hipertensión sea dependiente de la dosis. Es necesario tener controlada la presión arterial, antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab y hacer monitoreo de la tensión arterial durante la terapia, para corregir desvíos. El tratamiento con Bevacizumab debe interrumpirse de forma permanente si la hipertensión clínicamente significativa no se puede controlar adecuadamente con el tratamiento antihipertensivo, o si el paciente desarrolla crisis hipertensivas o encefalopatía hipertensiva.

Se sugiere evitar los diuréticos para evitar la hipertensión en aquellos pacientes que reciban un tratamiento de quimioterapia basada en cisplatino.

Proteinuria:

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener un mayor riesgo de proteinuria durante el tratamiento con Bevacizumab. Existen datos que sugieren que la proteinuria puede estar relacionada con la dosis. Se sugiere monitorizar la proteinuria mediante el empleo de tiras reactivas urinarias, antes y después de la terapia. En caso de proteinuria de grado 4 (sdme. Nefrótico), interrumpir de forma permanente el bevacizumab.

En los estudios clínicos, la incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola.

Tromboembolismo arterial

El tratamiento de bevacizumab junto a quimioterapia podría predisponer a tromboembolismo arterial (accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio e infarto de miocardio)

Tener especial precaución en los pacientes tratados con Bevacizumab junto con quimioterapia que tengan antecedentes de tromboembolismo arterial, diabetes o sean mayores de 65 años. Suspender el tratamiento en los pacientes que sufran reacciones tromboembólicas arteriales.

Tromboembolismo venoso

Existe riesgo de sufrir reacciones tromboembólicas venosas, incluyendo embolismo pulmonar en pacientes bajo tratamiento con Bevacizumab.

Pueden tener riesgo incrementado a esta reacción mujeres con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino.

Suspender el tratamiento con bevacizumab a pacientes que presenten reacciones tromboembólicas que amenacen la vida (grado 4) incluyendo el embolismo pulmonar. Los pacientes con reacciones tromboembólicas \leq grado 3 requieren una monitorización rigurosa.

Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos se notificaron reacciones relacionadas con ICC. Los acontecimientos oscilaron desde la disminución asintomática en la fracción de

eyección del ventrículo izquierdo hasta la ICC sintomática, requiriendo tratamiento u hospitalización. Se debe tener precaución cuando se trate con Bevacizumab a pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa como por ejemplo enfermedad arterial coronaria preexistente, o insuficiencia cardiaca congestiva preexistente.

Neutropenia e infecciones:

En pacientes tratados con algunos regímenes de quimioterapia mielotóxica junto con Bevacizumab se ha observado un aumento de la incidencia de neutropenia grave, neutropenia febril o infección asociada o no a neutropenia grave (incluyendo casos mortales), en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. Esto se ha observado principalmente en tratamientos basados en la combinación con platino o taxanos en el tratamiento del CPNM y en combinación con paclitaxel y topotecan en cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico.

Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la perfusión

Existe el riesgo de que los pacientes presenten reacciones a la infusión o reacciones de hipersensibilidad. Se recomienda una observación estrecha del paciente durante y después de la administración de bevacizumab, al igual que con cualquier otra infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado. Si apareciera una reacción, interrumpir la infusión y administrar los tratamientos médicos adecuados. No se considera necesario administrar premedicación de forma sistemática.

Osteonecrosis del maxilar (ONM)

Se han notificado casos de ONM en pacientes oncológicos tratados con Bevacizumab, la mayoría de los cuales habían recibido tratamiento previo o concomitante con bifosfonatos por vía intravenosa y en estos casos la ONM es un riesgo identificado.

Se debe proceder con precaución cuando se administran simultánea o secuencialmente Bevacizumab y bifosfonatos por vía intravenosa.

Los procesos dentales invasivos también están identificados como un factor de riesgo. Antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab se debe considerar llevar a cabo un examen dental y una apropiada odontología preventiva. En aquellos pacientes que hayan recibido previamente o que estén recibiendo bifosfonatos por vía intravenosa, se deben evitar los procesos dentales invasivos, siempre que sea posible

Uso intravítreo: Alteraciones oculares. Tras el uso de la preparación de la solución para uso no aprobado intravítreo se han notificado eventos adversos luego del uso por vía intravítrea de bevacizumab fraccionado. Estos fueron pérdida permanente de la visión, endoftalmitis (infecciosa y estéril), inflamación intraocular (uveítis, vitritis), desprendimiento de retina, desgarro del epitelio pigmentoso de la retina, aumento de la presión intraocular, hemorragia conjuntival, hemorragia vítrea o hemorragia retinal, partículas flotantes en vítreo, hiperemia ocular, molestia o dolor ocular.

Efectos sistémicos tras uso intravítreo no aprobado

Tras un tratamiento anti-VEGF intravítreo se ha demostrado una reducción de la concentración del VEGF circulante. Se han notificado reacciones adversas sistémicas incluyendo hemorragias no oculares y reacciones tromboembólicas arteriales seguidos de la administración.

Insuficiencia ovárica/ fertilidad

Bevacizumab puede afectar a la fertilidad de la mujer por insuficiencia ovárica. Por lo tanto, antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab se debe conversar con las mujeres en edad fértil sobre este riesgo y eventualmente prever estrategias para mantener la fertilidad.

Reacciones adversas:

En diferentes estudios clínicos llevados a cabo con Bevacizumab en tumores de órgano sólido se ha observado el siguiente perfil de seguridad, del que se describen como principales hallazgos:

Reacciones adversas graves seleccionadas:

- Perforaciones gastrointestinales: en ensayos clínicos se han reportado fístulas gastrointestinales de todos los grados con una incidencia de hasta el 2%, según el tipo de cáncer. Se reportaron como casos graves de perforación con una incidencia variable entre 1 y 3,2%, notificándose un desenlace mortal en aproximadamente la tercera parte de los casos graves, que representa entre el 0,2% y 1% de todos los pacientes tratados con bevacizumab.

En un estudio en pacientes con cáncer de cérvix persistente, con antecedentes de radiación previa la incidencia de fístulas gastrointestinales-vaginales en el grupo tratado con bevacizumab fue del 8,3% y 0,9% en el grupo control. En otro estudio que combinó el antiVEGF con quimioterapia, fue mayor en pacientes con recurrencia de la enfermedad en campo previamente radiado (16,7%) vs pacientes con recurrencia de la enfermedad fuera de este campo. Los pacientes que

desarrollaron este tipo de fistula pueden tener obstrucción intestinal y requerir ostomía derivativa.

- Hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, sobre todo en histología escamosa.

En CPCNP no escamoso se presentó con una frecuencia de hasta el 9% en pacientes tratados con bevacizumab en conjunto con quimioterapia, siendo hasta de un 2,3% la incidencia las reacciones grado 3 a 5. La hemorragia pulmonar o hemoptisis grave o masiva puede presentarse repentinamente, y hasta las 2/3 partes tuvo desenlace fatal.

Se reportaron hemorragias gastrointestinales (incluso hemorragia rectal y melena) en pacientes con cáncer colorectal, que fueron evaluadas como asociadas al tumor; así mismo hemorragias asociadas en SNC en pacientes con metástasis cerebrales.

Las hemorragias mucocutáneas se presentaron en hasta un 50% de los pacientes tratados con bevacizumab, siendo la presentación clínica más común la epistaxis grado 1, de menos de 5 minutos de duración, que resolvió sin tratamiento médico ni cambios en el esquema de tratamiento de bevacizumab.

- Tromboembolismo arterial: Se observó aumento de reacciones tromboembólicas arteriales que incluyeron accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio, ataque isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales. Con incidencia mayor en los pacientes que recibieron Bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que sólo recibieron quimioterapia. La incidencia global de estas reacciones fue globalmente de hasta 3,8% y hasta 1,7% en brazo control, con desenlace fatal en 0,8% y 0,5% respectivamente en ambos brazos.

Fueron reportados accidentes cerebrovasculares (incluyendo ataques isquémicos transitorios) en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia comparado con el 0,5% de los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se notificó infarto de miocardio en el 1,4% de los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia comparado con el 0,7% de los pacientes tratados con quimioterapia sola.

La incidencia de manifestaciones tromboembólicas arteriales fue algo superior:

11% (11/100) de los pacientes comparado con el 5,8% (6/104) en el grupo de quimioterapia control, en un ensayo clínico en pacientes con cáncer colorectal

metastásico que no pudieran recibir irinotecán, en el que se evaluó Bevacizumab en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico.

Se describirán a continuación otras de las reacciones adversas serias notificadas:

Fístulas no-GI: El tratamiento con bevacizumab se ha asociado con casos graves de fístulas incluyendo reacciones con desenlace mortal.

En varias indicaciones se observaron casos poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$) de fístulas en otras partes del organismo diferentes del tracto gastrointestinal (p. ej. fístulas broncopleurales y biliares). También se han notificado fístulas durante la experiencia post-comercialización.

Éstas fueron notificadas en diferentes tiempos de de tratamiento (desde la primera semana hasta luego del primer año desde el inicio del tratamiento) siendo en su mayoría dentro de los 6 primeros meses.

Cicatrización de heridas:

Si bien en los ensayos clínicos no se incluyeron pacientes sometidos a cirugía mayor en los últimos 28 días, estudios en carcinoma metastásico de colon o recto, incorporaron pacientes que habían sido sometidos a cirugía mayor entre los 28 y los 60 días antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab, y en ellos no se observó incremento del riesgo de hemorragia postoperatoria ni complicaciones en la cicatrización de heridas. Se observó que si los pacientes estaban siendo tratados con bevacizumab, en el momento de la cirugía, presentaban un aumento del riesgo de hemorragia postoperatoria o complicaciones en la cicatrización de heridas en los 60 días siguientes a la cirugía mayor. La incidencia osciló entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Se han notificado complicaciones graves en la cicatrización de heridas, incluyendo complicación de una anastomosis, algunas de las cuales con resultado de muerte. En los estudios de cáncer de mama localmente recidivante y metastásico se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de grado severas incluso fatales, hasta en un 1,1% de los pacientes tratados con bevacizumab comparado con hasta un 0,9% de los pacientes en los brazos control.

En ensayos clínicos de cáncer de ovario, se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de Grado 3-5 hasta en un 1,2% de los pacientes del brazo de bevacizumab frente al 0,1% del brazo control.

Hipertensión:

Se notificó un incremento en la incidencia de hipertensión de diferente severidad en todos los ensayos clínicos, representando hasta un 42,1% en los pacientes tratados con bevacizumab comparado con hasta un 14% en los pacientes tratados con el comparador. La hipertensión de grado 3 y 4 (requiriendo medicamento antihipertensivo oral) se produjo en 0,4% al 17,9% de los pacientes tratados con Bevacizumab. La crisis hipertensiva se produjo en hasta un 1,0% de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia comparado con hasta el 0,2% de los pacientes tratados con la misma quimioterapia sola (NCI-CTCAE v.3).

En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales tales como IECA, diuréticos, y bloqueantes cálcicos. Raramente se requirió suspender el tratamiento con anti VEGF u hospitalización.

Se han notificado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, algunos de los cuales fueron mortales.

No existe una correlación entre el riesgo de hipertensión asociada al tratamiento con bevacizumab y las características basales de los pacientes, la enfermedad subyacente o la terapia concomitante.

Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (SRP): Trastorno neurológico raro, con características clínicas inespecíficas, cuyas manifestaciones clínicas son inespecíficas y pueden incluir: convulsiones, dolor de cabeza, alteraciones del estado mental, alteraciones visuales, o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SERP requiere confirmación imagenológica, preferentemente resonancia magnética. (RM)

En pacientes que desarrollan SERP, se recomienda un reconocimiento temprano de los síntomas, con un tratamiento oportuno de los síntomas específicos, incluyendo control de la hipertensión (si está asociado con hipertensión grave no controlada), además de interrumpir el tratamiento con bevacizumab. Los síntomas normalmente se resuelven o mejoran en los días posteriores a la interrupción del tratamiento, aunque algunos pacientes han experimentado algunas secuelas neurológicas. Se desconoce si es seguro reiniciar el tratamiento con bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente SERP.

Se reportaron 8 casos de SERP, en ensayos clínicos. Dos de los cuales no tuvieron confirmación por resonancia.

Proteinuria:

En los ensayos clínicos con bevacizumab se han notificado casos de proteinuria entre un 0,7% y 38% de los pacientes tratados con severidad variable desde

clínicamente asintomática, transitoria, indicios de proteinuria hasta síndrome nefrótico, siendo la gran mayoría de los casos proteinuria leve. Los casos severos o medicamente significantes fueron hasta de un 8,1% de los pacientes tratados. Los casos de mayor severidad, amenazantes para la vida (síndrome nefrótico) se observó en hasta el 1,4% de los pacientes tratados. La proteinuria observada en los ensayos clínicos no se asoció a insuficiencia renal y rara vez requirió la interrupción permanente del tratamiento. Se recomienda hacer pruebas de proteinuria antes de comenzar el tratamiento con bevacizumab. En la mayoría de los ensayos clínicos se suspendió el tratamiento con bevacizumab cuando los niveles de proteinuria superaban los 2 g/24 h hasta la recuperación a valores inferiores.

Hemorragias asociadas al tumor:

La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva se ha observado principalmente en ensayos en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. Los posibles factores de riesgo incluyen histología de células escamosas, tratamiento con fármacos antirreumáticos/antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con anti VEGF, historial médico previo de aterosclerosis, localización del tumor central y cavitación de tumores antes o durante el tratamiento.

Las únicas variables que mostraron una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia fueron el tratamiento con bevacizumab y la histología de células escamosas. Posteriormente los pacientes con CPCNP con un tipo histológico diagnosticado de células escamosas o con histología de tipo celular mixto con predominio de células escamosas se excluyeron de los ensayos fase III mientras que sí se incluyeron pacientes con histología tumoral desconocida. En este caso se observó hemorragia de diferente severidad en hasta el 9% en los pacientes tratados con bevacizumab + quimioterapia comparado con el 5% en los pacientes tratados únicamente con quimioterapia. Las reacciones de moderadas a severas (Grado 3-5) se han observado en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con la combinación comparado con <1% con quimioterapia sola. La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva puede presentarse de forma repentina y hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares graves tuvieron un desenlace mortal.

En pacientes con cáncer colorrectal se han notificado hemorragias gastrointestinales, incluyendo hemorragia rectal y melena, y se evaluaron como hemorragias asociadas al tumor.

También se observaron casos raros de hemorragias asociadas al tumor en otros tipos y localizaciones tumorales, incluyendo casos de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC.

No se evaluó de manera prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados la incidencia de hemorragia en el SNC en pacientes con metástasis no tratadas localizadas en el SNC que recibieron bevacizumab.

En un análisis exploratorio retrospectivo de los datos de 13 ensayos aleatorizados finalizados en pacientes con distintos tipos de tumores; 3 pacientes de 91 (3,3%) con metástasis cerebral experimentaron hemorragia del SNC (todas de grado 4) cuando fueron tratados con bevacizumab, en comparación con 1 caso (grado 5) de 96 pacientes (1%) cuando no fueron tratados con bevacizumab.

En dos ensayos posteriores en pacientes con metástasis cerebral tratadas (que incluyeron alrededor de 800 pacientes), cuando se realizó el análisis de seguridad provisional se notificó un caso de grado 2 de hemorragia en el SNC (1,2%) en los 83 pacientes tratados con bevacizumab (NCI-CTCAE v.3).

Durante todos los ensayos clínicos, se observó hemorragia mucocutánea hasta en un 50% de los pacientes tratados con bevacizumab. Lo más frecuente fueron casos de epistaxis de grado 1 según la escala NCI-CTCAE v.3 que duraron menos de 5 minutos, se resolvieron sin necesidad de tratamiento médico y no requirieron ningún cambio en el régimen de tratamiento con bevacizumab. Los datos clínicos de seguridad sugieren que la incidencia de hemorragias mucocutáneas menores (p.ej. epistaxis) puede ser dependiente de la dosis.

Asimismo, con menor frecuencia se produjeron reacciones hemorrágicas mucocutáneas menores en otras localizaciones, tales como hemorragia gingival o hemorragia vaginal.

Tromboembolismo venoso:

La incidencia de esta reacción en los ensayos clínicos fue similar en los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia (2,8 a 17,3%) y en los que sólo recibieron quimioterapia control(3,2 a 15,6%). Las reacciones tromboembólicas venosas incluyen trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y tromboflebitis.

Se han notificado reacciones tromboembólicas venosas severas a graves (Grado 3-5 NCI-CTCAE v.3) en hasta un 7,8% de los pacientes tratados con quimioterapia + bevacizumab en comparación con hasta un 4,9% en pacientes tratados con

quimioterapia sola (en todas las indicaciones, excluyendo cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico).

La incidencia de esta reacción adversa severa a grave fue superior en un ensayo clínico en pacientes con cáncer de cévix persistente, recurrente o metastásico, en el que se han reportado hasta en un 15,6% de los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino comparado con hasta el 7,0% de los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino.

Los pacientes que ya padecieron una reacción tromboembólica venosa pueden tener un riesgo mayor de recurrencia con el tratamiento con bevacizumab en combinación con quimioterapia que con quimioterapia solamente.

Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC):

En los ensayos clínicos con Bevacizumab, se observó insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones de cáncer estudiadas hasta la fecha, aunque tuvo lugar predominantemente en pacientes con cáncer de mama metastásico. En cuatro ensayos con cáncer de mama metastásico se notificó hasta en un 3,5% de los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia ICC de Grado 3 o superior (NCI-CTCAE v.3) en comparación con hasta un 0,9% en los brazos control.

Tras la terapia clínica apropiada, se observó una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda en la mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC durante los ensayos en cáncer de mama metastásico.

En la mayoría de los ensayos clínicos con Bevacizumab, se excluyeron los pacientes con ICC preexistente de grado II-IV de la NYHA (New York Heart Association), por lo tanto, no se dispone de información relacionada con el riesgo de agravamiento de la ICC en esta población.

La exposición previa a antraciclinas y/o la radiación previa sobre la pared torácica puede ser un posible factor de riesgo para el desarrollo de ICC.

En un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de células B grandes, se observó un incremento de la incidencia de ICC cuando recibieron bevacizumab con una dosis acumulada de doxorubicina superior a 300 mg/m². Este ensayo clínico fase III comparó rituximab/ ciclofosfamida/ doxorubicina/vincristina/ prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con R-CHOP sin bevacizumab. Mientras que la incidencia de ICC fue, en ambos brazos, superior a la observada previamente para la terapia de doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo de R-CHOP con bevacizumab. Estos resultados sugieren que se debería considerar una

observación clínica estrecha con evaluaciones cardiológicas apropiadas en aquellos pacientes expuestos a dosis de doxorubicina acumuladas mayores de 300 mg/ m² cuando se combine con bevacizumab.

Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la perfusión:

En algunos ensayos clínicos, se notificaron reacciones anafilácticas y de tipo anafilactoide con mayor frecuencia en los pacientes que habían recibido Bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los que habían recibido quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones en algunos ensayos clínicos con Bevacizumab es frecuente (hasta un 5% en los pacientes tratados con bevacizumab).

Infecciones:

Se notificaron infecciones de grado 3-5 en hasta el 24% de los pacientes de ensayo clínico con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico tratados con Bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecan

Insuficiencia ovárica/fertilidad:

En un ensayo clínico de bevacizumab en pacientes con cáncer de colon, se evaluó en 295 mujeres premenopáusicas la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea de 3 o más meses, nivel de FSH \geq 30 mUI/mL y un valor negativo de β -HCG para test de embarazo. Se notificaron 39% de nuevos casos de insuficiencia ovárica en los pacientes de grupo mFOLFOX-6+ bevacizumab en comparación con el 2,6% de nuevos casos en el grupo que recibió mFOLFOX-6. Tras la suspensión del tratamiento con bevacizumab un 86,2% de estas mujeres recuperó la función ovárica. Se desconoce el efecto a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fertilidad.

Anomalías de laboratorio

El tratamiento con bevacizumab podría asociarse a disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de glóbulos blancos y la presencia de proteínas en la orina. A través de los ensayos clínicos, en pacientes tratados con Bevacizumab, se presentaron las siguientes anomalías de laboratorio de Grado 3 y 4 (NCI-CTCAE v.3) con al menos un 2% de diferencia en comparación con los grupos control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipopotasemia, hiponatremia, disminución del recuento de glóbulos blancos, aumento de la razón internacional normalizada (RIN).

Reacciones adversas observadas globalmente con mayor frecuencia en pacientes tratados con Bevacizumab (con una incidencia mayor al 10% y al menos el doble

que la incidencia en el grupo control) son epistaxis, cefalea, hipertensión, rinitis, proteinuria, alteración del gusto, piel seca, hemorragia rectal, alteraciones lacrimales, dolor dorsal, dermatitis exfoliativa. Algunas de estas reacciones son comunes con la quimioterapia, sin embargo bevacizumab podría exacerbarlas, como ejemplos se describen el síndrome de eritrodisestesia con doxorubicina liposomal pegilada o capecitabina, o el síndrome sensorial neuropático con paclitaxel u oxiplatino o desórdenes ungueales o alopecia con paclitaxel. En los ensayos clínicos bevacizumab fue discontinuado por reacciones adversas entre un 8,4 y 21% de los pacientes.

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se clasifican por frecuencia en las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Se describen a continuación las reacciones adversas atribuidas a Bevacizumab en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia, en múltiples indicaciones y clasificadas por frecuencia. La relación causal de éstas con Bevacizumab se determinó por:

- En reacciones de cualquier severidad (Grado 1-5 NCI-CTCAE) diferencia del 10% en entre los brazos de tratamiento en ensayos clínicos o al menos con una diferencia del 2% de reacciones Grado 3-5 (NCI-CTCAE)
- Estudios de seguridad a partir de la comercialización ,
- La notificación espontánea,
- Los estudios epidemiológicos/no intervencionales o los estudios observacionales,
- O a través de la evaluación de notificaciones de casos individuales.

Infecciones e infestaciones: frecuentes: Sepsis, Celulitis, Abscesos, d , Infección, Infección en el tracto urinario. Rara: Fascitis necrosantea

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: muy frecuentes : Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia, Trombocitopenia. Frecuentes: Anemia, Linfopenia

Trastornos del sistema inmunológico: Frecuentes: Hipersensibilidad, reacciones a la perfusión a, b,d

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Muy frecuentes: anorexia
Frecuentes: Deshidratación

Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: Neuropatía sensorial periférica, Disartria, cefalea, disgeusia. Frecuentes: accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia. Rara: Síndrome de encefalopatía posterior reversible a,b,c Muy raras: Encefalopatía hipertensiva.

Trastornos cardiacos: Frecuentes: Insuficiencia cardiaca congestiva, b, Taquicardia supraventricular.

Trastornos vasculares: Muy frecuentes: Hipertensión, b, Tromboembolismo venoso b,d. Frecuentes: tromboembolismo (arterial) b, d, Hemorragia, b,d, Trombosis venosa profunda. Frecuencia no conocida: Microangiopatía trombótica renal a, b

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Muy frecuentes: disnea, rinitis. Frecuentes: Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis, b, d, embolia pulmonar, Epistaxis, Disnea, Hipoxia, Disfonía a. Frecuencia no conocida: Hipertensión pulmonar, Perforación del tabique nasal a.

Trastornos gastrointestinales: muy frecuentes: Hemorragia rectal, Estomatitis, Estreñimiento, Diarrea, Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal. Frecuentes: Perforación gastrointestinal b,d, perforación íleo intestinal, Obstrucción intestinal, Fístulas rectovaginales, c,d, Trastorno gastrointestinal, Proctalgia. Frecuencia no conocida: Úlcera gastrointestinal a.

Trastornos hepato biliares: Frecuencia no conocida: Perforación de la vesícula biliar, b,c.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Muy Frecuentes: Complicaciones en la cicatrización de heridas, b,d, Dermatitis exfoliativa, piel seca, decoloración de la piel. Frecuentes: síndrome de eritrodisestesia palmoplantar.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Muy Frecuente: artralgia. Frecuentes: Fístula, a,b Mialgia, Debilidad muscular, Dolor de espalda. Frecuencia no conocida: Osteonecrosis mandibular a,b.

Trastornos renales y urinarios: Muy Frecuentes: proteinuria, b, d

Trastornos del aparato reproductor: Muy Frecuentes: Insuficiencia ovárica, Frecuente: dolor pélvico. Trastornos congénitos, familiares y genéticos: Frecuencia desconocida: anomalías fetales, a,b

Trastornos generales y alt. De lugar de administración: muy frecuentes: astenia, fatiga, fiebre, dolor, inflamación de la mucosa. Frecuentes: letargia.

Investigaciones: muy frecuente: pérdida de peso.

- a- Ampliación de información en sección reacciones adversas en etapa de comercialización
- b- Términos que describen un concepto médico (no una sola afección). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (ej. Reacciones tromboembólicas arteriales: Puede incluir accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras)
- c- Basado en subestudio
- d- Ampliación de información en sección de reacciones adversas graves.
- e- En la descripción de fístula GI-vaginal el tipo recto-vaginal es el más frecuente

Se describen a continuación las reacciones adversas graves presentadas tras el uso de bevacizumab en diferentes indicaciones y con diversos regímenes de quimioterapia. Se define como reacción adversa grave a aquellas grado 3 a 5 de NCI-CTCAE, con al menos una diferencia del 2% en comparación con el brazo control. Además se incluyen reacciones consideradas clínicamente significativas o graves.

Infecciones e infestaciones: frecuentes: sepsis, celulitis, absceso, b, infección, infección en el tracto urinario. Frecuencia no conocida: fascitis necrosante

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: muy frecuentes: neutropenia febril, leucopenia, Neutropenia, trombocitopenia. Frecuentes: Anemia, Linfopenia.

Trastornos del sistema inmunológico: Frecuencia no conocida: hipersensibilidad, reacciones a la perfusión

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Frecuentes: deshidratación

Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: neuropatía sensorial periférica, Frecuentes: accidente cerebrovascular, síncope, somnolencia, cefalea. Frecuencia no conocida: síndrome de encefalopatía posterior reversible a,b,c, encefalopatía hipertensiva.

Trastornos cardiacos: Frecuentes: Insuficiencia cardíaca congestiva, b, taquicardia supraventricular.

Trastornos vasculares: Muy frecuentes: hipertensión, b. Frecuentes: tromboembolismo (arterial) a,b, hemorragia, a,b, tromboembolismo (venoso) a,b,

trombosis venosa profunda . Frecuencia no conocida: microangiopatía trombotica renal b,c.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuentes: hemorragia pulmonar/ hemoptisisa,b , embolia pulmonar, epistaxis, disnea, hipoxia. Frecuencia no conocida: hipertensión pulmonar, perforación del tabique nasal.

Trastornos gastrointestinales: muy frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal. Frecuentes: perforación intestinal, íleo, obstrucción intestinal, fístulas rectovaginales, d, trastorno gastrointestinal, estomatitis, proctalgia. Frecuencia no conocida: perforación gastrointestinala,b, úlcera gastrointestinal c, hemorragia rectal.

Trastornos hepato biliares: Frecuencia no conocida: perforación de la vesícula biliarb,c.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: complicaciones en la cicatrización de heridas a,b, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Frecuentes: fístula a,b, mialgia, artralgia, debilidad muscular, dolor de espalda. Frecuencia no conocida: osteonecrosis mandibular b,c.

Trastornos renales y urinarios: Frecuentes: proteinuria

Trastornos del aparato reproductor: Frecuentes: dolor pélvico. Frecuencia desconocida: insuficiencia ovárica

Trastornos congénitos, familiares y genéticos: Frecuencia desconocida: anomalías fetales

Trastornos generales y alt. De lugar de administración: muy frecuentes: astenia, fatiga. Frecuentes: dolor, letargia, inflamación de la mucosa.

Reacciones posteriores a la comercialización (entre paréntesis se indica frecuencia obtenida de datos de los ensayos clínicos)

Infecciones e Infestaciones: Fascitis necrosante, generalmente secundaria a complicaciones de la cicatrización, perforación gastrointestinal o formación de fístula (raro)

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la perfusión (frecuencia no conocida) con las siguientes manifestaciones posibles: disnea/dificultad respiratoria.

rubefacción/enrojecimiento/erupción, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor torácico, escalofríos y náuseas/vómitos

Trastornos del sistema nervioso: Encefalopatía hipertensiva (muy rara)

Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (rara)

Trastornos vasculares: Microangiopatía trombótica renal, que podría manifestarse clínicamente como proteinuria (frecuencia no conocida) con y sin uso concomitante de sunitinib.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Perforación del septum nasal (no conocida), Hipertensión pulmonar (no conocida), Disfonía (frecuente).

Trastornos gastrointestinales: Úlcera gastrointestinal (no conocida).

Trastornos hepatobiliares: Perforación de la vesicular biliar (no conocida)

Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo: Se han notificado casos de osteonecrosis del maxilar (ONM) en pacientes tratados con Bevacizumab, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados de ONM, en concreto la exposición a bisfosfonatos por vía intravenosa y/o antecedentes de enfermedad dental que requirió de procesos dentales invasivos

Trastornos congénitos, familiares y genéticos: Se han observado casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con quimioterápicos embriotóxicos conocidos

Interacciones: Efecto de agentes antineoplásicos en la farmacocinética de bevacizumab

No fueron observadas interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes en la farmacocinética de Bevacizumab con la administración concomitante de quimioterapia según los resultados de un análisis de farmacocinética poblacional. En los pacientes tratados con Bevacizumab en monoterapia no hubo diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes en el aclaramiento de Bevacizumab en comparación con los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con interferón alfa 2a u otras quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto de bevacizumab en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos

Los resultados de diferentes ensayos de interacción farmacológica demostraron que bevacizumab no tiene un efecto significativo en la farmacocinética de

irinotecán ni de su metabolito activo SN38, tampoco en la de capecitabina ni de sus metabolitos, ni en la de oxaliplatino.

Tampoco bevacizumab tuvo efecto significativo en la farmacocinética del interferón alfa-2a.

Bevacizumab no tiene un efecto significativo en la farmacocinética de cisplatino cisplatino en pac. con CPCNP no escamoso, pero no pueden extraerse conclusiones respecto a la FC de gemcitabina en esa patología.

Combinación de bevacizumab y maleato de sunitinib

En pacientes con carcinoma de células renales metastásico, tratados con bevacizumab y sunitinib podría presentarse anemia hemolítica microangiopática (fragmentación de glóbulos rojos, anemia y trombocitopenia). El acontecimiento es reversibles tras la retirada de la medicación.

Combinación con tratamientos basados en platino o taxanos

En pacientes tratados con bevacizumab asociado a platinos o taxanos se ha observado aumento en las tasas de neutropenia grave, neutropenia febril, o infección con o sin neutropenia grave (incluyendo algunos casos mortales).

Radioterapia

No se han establecido la seguridad y la eficacia de la administración concomitante de radioterapia y Bevacizumab.

Anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR en combinación con diferentes regímenes de

Bevacizumab. En cáncer de células renales no sería conveniente la asociación de ambos anticuerpos ya que aumentaría la toxicidad con descenso en la sobrevida global

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis necesaria de Bevacizumab® depende del tipo de patología a tratar y del peso corporal. La dosis sugerida puede variar según la indicación entre 5mg, 7,5mg, 10mg y 15 mg por kilogramo de peso corporal. Bevacizumab puede administrarse con una frecuencia bisemanal o trisemanal. El número de infusiones va a depender a cómo está respondiendo el paciente al tratamiento (ver Posología)

Bevacizumab® es una solución que debe prepararse para su administración (ver Modo de Preparación). La vía de administración es intravenosa, únicamente como infusión.

No debe administrarse como bolo endovenoso. La primera dosis debe hacerse en 90 minutos y luego este tiempo puede reducirse según tolerabilidad.

Posología:

Carcinoma de colon o recto metastásico:

Dosis sugerida de Bevac® en pacientes adultos con cáncer colo-rectal 5 ó 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas o bien 7,5mg/kg o 15mg/kg de peso corporal administrados cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) Dosis de Bevac recomendada: 7,5 ó 15 mg/kg de peso corporal, administrados una vez cada 3 semanas. Se administra en combinación con quimioterapia basada en platino, hasta 6 ciclos, luego se continúa con BEVAX® hasta que la enfermedad progrese o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico: Dosis recomendada de Bevac®: 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas Se sugiere mantener el tratamiento hasta progresión de la enfermedad que motivo la prescripción, o hasta toxicidad inaceptable.

Glioblastoma (grado IV/OMS): Dosis recomendada de Bevac®: 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas. Se sugiere mantener el tratamiento hasta progresión de la enfermedad que motivo la prescripción, o hasta que se presente toxicidad inaceptable.

Cáncer de ovario epitelial:

Tratamiento de 1° línea: La dosis recomendada de Bevac® es 15 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 3 semanas, en combinación con carboplatino y paclitaxel, durante 6 ciclos, seguido de monoterapia con Bevac® hasta progresión de la enfermedad que motivo la prescripción, toxicidad inaceptable o un máximo de 15 meses.

Tratamiento de la enfermedad recurrente, platino sensible: Dosis recomendada de Bevac® es de 15 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 3 semanas, en combinación con carboplatino y gemcitabina, durante 6 ciclos y luego como monoterapia hasta 10 ciclos de

tratamiento, o hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción, o toxicidad inaceptable.

Tratamiento de la enfermedad recurrente, platino resistente: Dosis recomendada de Bevac[®] es de 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas, en combinación con paclitaxel, topotecan (semanal) o doxorubicina liposomal pegilada, hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción, o toxicidad inaceptable. Cuando se administra bevacizumab con topotecan (dado de días 1 a 5, cada 3 semanas), deben administrarse 15mg/kg de peso corporal de Bevac[®].

Cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico:

Bevac[®] se administra en combinación con paclitaxel y cisplatino o carboplatino, o con paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de Bevac[®] es de 15 mg/kg de peso corporal administrada como infusión intravenosa una vez cada 3 semanas. Se recomienda continuar con el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 01 de 02 de Junio de 2017
- Información para prescribir Versión 01 de 02 de Junio de 2017

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto la solicitud realizada mediante radicado número 2017090237 del 28/06/2017 requiere ser estudiada junto con los alcances allegados por el interesado mediante radicados números 2017105854 del 27/07/2017 y 2017123712 del 29/08/2017 que contienen información adicional, dados los lineamientos para la radicación de trámites

3.2.2.7. ACELLBIA[®]

Radicado : 2016082412 / 2016189102 / 2017006455/2017149536
Fecha : 20/01/2017
Interesado : Biotoscana Farma S.A.
Fabricante : CJSC Biocad

Composición: Rituximab 10mg

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Linfoma No Hodgkin

- Células B Recurrentes o quimio resistentes, CD-20 positivas de bajo grado o linfoma foliular No Hodgkin.
- Linfoma foliular de estados III-IV en combinación con quimioterapia en pacientes no tratados previamente.
- Como terapia de mantenimiento para linfoma foliular en pacientes que responden a la inducción de la terapia.
- Linfoma no Hodgkin con células B grandes CD 20-positivas en combinación con quimioterapia CHOP.

Leucemia linfocítica crónica

- Leucemia linfocítica crónica en combinación con quimioterapia en pacientes no tratados previamente con terapia estándar.
- Leucemia linfocítica crónica recurrente o quimioresistente en combinación con quimioterapia.

Artritis Reumatoide

- Acellbia en combinación con Metotrexato es indicada para el tratamiento de pacientes adultos con Artritis reumatoide active critica quienes han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros medicamentos antirreumáticos que modifican la enfermedad (DMARD) incluyendo una o más terapias para la inhibición del factor de necrosis tumoral (TNF).

Granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica

- Acellbia, en combinación con glucocorticoides, está indicado en pacientes adultos con granulomatosis active severa con poliangitis (de Wegener) (GPA) y Poliangitis microscopica (MPA).

Contraindicaciones:

Contraindicaciones para utilización en linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica:

Precauciones y advertencias:

Leucoencefalopatía multifocal progresiva:

Todos los pacientes tratados con Acellbia para artritis reumatoide, granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica deben recibir la tarjeta de alerta del paciente con cada infusión. La tarjeta de alerta contiene información de seguridad importante para los pacientes sobre el posible aumento del riesgo de infecciones, incluida Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Se han reportado casos muy raros de LMP después de la utilización de Rituximab. Deberán controlarse los pacientes a intervalos regulares para determinar la presencia de síntomas o signos nuevos neurológicos o su empeoramiento que puedan sugerir la aparición de LMP. Si se sospecha LMP, deberán suspenderse las dosis adicionales hasta que la LMP se haya descartado. El médico debe evaluar al paciente para determinar si los síntomas indican disfunción neurológica, y si es así, si estos síntomas posiblemente sugieren LMP. Deberá considerarse clínicamente apropiado la consulta por neurología.

Si existen dudas, deberán considerarse evaluaciones adicionales, incluidas IRM preferiblemente con contraste, pruebas de líquidos cefalorraquídeo (LC) para ADN Viral de JC y repetir las evaluaciones neurológicas.

El médico debe alertar especialmente sobre los síntomas que sugieran LMP que puedan ser notados por el paciente (por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos). Deberá también recomendarse a los pacientes informar a su cónyuge o cuidadores sobre su tratamiento, ya que ellos podrían observar síntomas que los pacientes no.

Si un paciente desarrolla LMP, la administración de Acellbia deberá interrumpirse de forma permanente. Después de la reconstitución del sistema inmune en los pacientes inmunocomprometidos con LMP, se ha observado estabilización o mejora del desenlace. Se desconoce si la detección temprana de LMP y la suspensión de la terapia con Acellbia pueden conllevar a estabilización similar o mejora del desenlace.

Linfoma No Hodgkin y leucemia linfocítica crónica:

Reacciones relacionadas con la Infusión:

Acellbia se asoció con reacciones relacionadas con infusión, que pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas y/o otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citoquinas podría ser clínicamente indistinguible a partir de las reacciones de hipersensibilidad aguda.

Este conjunto de reacciones que incluyen el síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral y reacciones anafilácticas e hipersensibilidad se describen a continuación. No están específicamente relacionadas con la vía de administración de Acellbia y pueden observarse con ambas formulaciones.

Las reacciones relacionadas con la infusión severa con desenlace fatal se han reportado durante la utilización poscomercialización de la formulación intravenosa de Rituximab, con aparición entre los 30 minutos y las 2 horas después de iniciar la primera infusión IV de Rituximab. Se caracterizaron por eventos pulmonares y en algunos casos incluyeron lisis tumoral rápida y características de síndrome de lisis tumoral además de fiebre, resfriados, temblores, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas.

El síndrome de liberación de citoquinas severo se caracteriza por disneas severa, a menudo acompañada de broncoespasmos e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, temblores, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas características de síndrome de lisis tumoral tales como hiperuricemia, hipercalemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, lactato de hidrogenasa (LDH) elevado y puede estar asociada con insuficiencia respiratoria aguda y muerte. La insuficiencia respiratoria aguda puede estar acompañada de eventos tales como infiltración intersticial o edema pulmonar, visibles en la radiografía de tórax. El síndrome frecuentemente se manifiesta dentro de la una o dos horas de iniciar la primera infusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar pueden estar en mayor riesgo de mal desenlace y deben tratarse con mayor precaución. Los pacientes que desarrollan síndrome de liberación de citoquinas severo deben interrumpir inmediatamente la infusión y deben recibir tratamiento sintomático agresivo. Debido a que después de la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede presentarse deterioro, estos pacientes deben controlarse estrictamente hasta que el síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resultado o descartado.

El tratamiento adicional de pacientes después de resolución completa de los signos y síntomas raramente con llevo a síndrome de liberación de citoquinas severo repetido.

Los pacientes con alta carga tumoral o con un número alto ($\geq 25 \times 10^9/L$) de células malignas circulantes como los pacientes con LLC, que pueden estar en mayor riesgo de síndrome de liberación de citoquinas severo especialmente, deben tratarse únicamente con extrema precaución. Estos pacientes deben controlarse muy estrictamente durante la primera infusión. Deberá considerarse la utilización de una velocidad de infusión menor durante la primera infusión en estos pacientes.

o una división de la administración durante 2 días para el primer ciclo y los ciclos posteriores si el recuento de linfocitos aún continúa siendo $>25 \times 10^9/L$.

Reacciones adversas relacionadas con la infusión de todo tipo se han observado en 77% de los pacientes tratados con Rituximab (incluido el síndrome de liberación de citoquinas acompañado por hipotensión y broncoespasmos en 10% de los pacientes). Estos síntomas son usualmente reversibles con interrupción de la infusión de Rituximab y administración de un antipirético, un antihistamínico y ocasionalmente, oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y glucocorticoides si se requiere. Ver síndrome de liberación de citoquinas para reacciones severa.

Se ha reportado reacciones anafilácticas y otras de hipersensibilidad después de la administración intravenosa de proteínas a los pacientes. En contraste con el síndrome de liberación de citoquinas, se presentan reacciones de hipersensibilidad reales típicamente dentro de algunos minutos después de iniciada la infusión. Los medicamentos para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides, deben estar disponible para la utilización inmediata en caso de reacción alérgica durante la administración de Acellbia. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecer similares a manifestaciones clínicas del síndrome de liberación de citoquinas (descrito anteriormente). Reacciones atribuidas a hipersensibilidad se han reportado con menos frecuencia que las atribuidas a liberación de citoquinas.

Reacciones adicionales reportadas en algunos casos fueron infarto al miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda

Como puede presentarse hipotensión durante la administración de Acellbia, deberá considerarse la suspensión de los medicamentos antihipertensivos 12 horas antes de la infusión de Acellbia.

Trastornos cardíacos:

Se han presentado angina de pecho, arritmia cardíaca como por ejemplo aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio en pacientes tratados con Rituximab. Por tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y/o quimioterapia cardiotoxica deben controlarse estrictamente.

Toxicidades hematológicas:

Aunque Acellbia no es mielosupresor como monoterapia, deberá tenerse precaución cuando se considere el tratamiento en pacientes con neutrófilos $< 1.5 \times 10^9/L$.

$10^9/L$ y/o recuentos de plaquetas $< 75 \times 10^9/L$ ya que la experiencia clínica en esta población es limitada. Rituximab se ha utilizado en 21 pacientes que fueron sometidos a trasplante de médula ósea autólogo y otros grupos de riesgos con función de la médula ósea presumiblemente reducida sin inducir mielotoxicidad.

Durante la terapia con Acellbia deberán realizarse exámenes de hemograma regulares, que incluyan el recuento de neutrófilos y plaquetas.

Infecciones:

Pueden presentarse infecciones serias, incluidas muertes, durante la terapia con Acellbia.

Acellbia no debe administrarse a pacientes con infección activa severa (por ejemplo tuberculosis, sepsis, infecciones oportunistas).

Los médicos deben tener precaución cuando consideren la utilización Acellbia en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con condiciones subyacentes, que puedan a demás predisponer los pacientes a infección seria.

Se han reportado casos de reactivación de la Hepatitis B en pacientes que reciben Rituximab incluida hepatitis fulminante con desenlace fatal. La mayoría de estos pacientes se expusieron también a quimioterapias citotóxicas. Información limitada de un estudio en pacientes con LLC en recaída es la refractaria sugiere que el tratamiento con Rituximab puede también empeorar el desenlace de las infecciones de Hepatitis B primarias. Deberá realizarse exámenes de detección del virus de la Hepatitis B (VHB) en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Acellbia. Como mínimo, debe incluir el estado para HbsAg y el estado para HBcAb. Estos pueden complementarse con otros marcadores apropiados según las directrices locales. El paciente con Hepatitis B activa no deben tratarse con Acellbia. Los pacientes con serología positiva para Hepatitis B (ya sea para HBsAg o HBcAb) deben consultar expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento y controlarse y manejarse de acuerdo con los estándares médicos locales para evitar la reactivación de la hepatitis B. Sean reportado casos muy raros de Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante la utilización poscomercialización de Rituximab en LNH y LLC. La mayoría de los pacientes habían recibido Rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyético.

Inmunizaciones:

La seguridad de la inmunización con vacunas virales vivas, después de la terapia con Acellbia no se ha estudiado para pacientes con LNH y LLC y no se

recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos. Los pacientes tratados con Acellbia pueden recibir vacunas no vivas. Sin embargo, puede reducirse las tasas de respuestas a las vacunas no vivas. En un estudio no aleatorizado, pacientes con LNH de bajo grado en recaída que recibieron monoterapia con Rituximab cuando se comparaban con los controles sanos no tratados presentaron una tasa de respuesta menor a la vacunación con el antígeno de memoria del tétano (16% vs. 81%) y el neoantígeno de la Hemocianina de Lapa de California (HLC) (4% vs. 76% cuando se evaluó para aumento >2 veces en la titulación de anticuerpos). Para pacientes con LLC, se asumen resultados similares considerando las similitudes entre ambas enfermedades, pero esto no se ha investigado en ensayos clínicos.

Las titulaciones medias de anticuerpos preterapéuticas con respecto a un panel de antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, influenza A, paperas, rubiola, varicela) se mantuvieron durante al menos 6 meses después del tratamiento con Rituximab.

Reacciones cutáneas:

Se han reportado para Rituximab reacciones cutáneas severas tales como Necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome Stevens-Johnson, algunas con desenlace fatal. En caso de que se presente este evento, con sospecha de relación con Acellbia, el tratamiento deberá interrumpirse de forma permanente.

Artritis reumatoide, granulomatosis con poliangiitis y poliangiitis microscópica:

Población no tratada previamente con Metotrexato (MTX) con artritis reumatoide
La utilización de Rituximab no se recomienda en pacientes no tratados previamente con MTX ya que no se ha establecido una relación riesgo-beneficio favorable.

Reacciones relacionadas con la infusión:

Acellbia se asocia con reacciones relacionadas con la infusión (RRI), que pueden deberse a la liberación de citoquinas y/o otros mediadores químicos. La premedicación con un analgésico/antipirético y un antihistamínico debe siempre administrarse antes de cada infusión de Acellbia. En la premedicación para artritis reumatoide, debe también administrarse premedicación con glucocorticoides antes de cada infusión de Acellbia con el fin de reducir la frecuencia y severidad de las RRI.

Las RRI severas con desenlace fatal se han reportado en pacientes con artritis reumatoide en el entorno poscomercialización. En artritis reumatoide la mayoría de

los eventos reportados relacionados con la infusión en los ensayos clínicos fueron de severidad leve a moderada. Los síntomas más frecuentes fueron reacciones alérgicas como cefalea, prurito, irritación de garganta, rubefacción, erupción urticaria, hipertensión y pirexia. En general, la proporción de pacientes que experimentaron alguna reacción de infusión fue mayor después de la primera infusión que de la segunda infusión de algún ciclo de tratamiento. La incidencia de las RRI disminuyó con los ciclos posteriores. Las reacciones reportadas fueron usualmente reversibles con una reducción de la velocidad, o interrupción de la infusión de Rituximab y la administración de un antipirético, un antihistamínico y, en ocasiones, oxígeno, suero fisiológico, intravenoso o broncodilatadores y glucocorticoides, si se requería. Deberá controlarse estrictamente los pacientes con condiciones cardíacas preexistentes y los que experimentaron reacciones adversas cardiopulmonares previas. Dependiendo de la severidad de las RRI y las intervenciones requeridas, deberá interrumpirse de forma temporal o permanente Rituximab. En la mayoría de los casos, la infusión puede reiniciarse a una velocidad reducida en un 50% (por ejemplo, de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas se hayan resuelto completamente.

Deben estar disponibles para utilización inmediata medicamentos para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides, en caso de presentarse una reacción alérgica durante la administración de Acellbia.

No existen datos disponibles sobre la seguridad de Rituximab en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada (Clase III de NYHA) o enfermedad cardiovascular severa no controlada. En los pacientes tratados con Rituximab, la ocurrencia de condiciones cardíacas isquémicas preexistentes que se vuelven sintomáticas, como por ejemplo Angina de pecho, se ha observado, así como fibrilación y aleteo auricular. Por tanto, en pacientes con antecedentes cardíacos conocidos, y que hayan experimentado reacciones adversas cardiopulmonares previas, el riesgo de complicación cardiovasculares debido a las reacciones de infusión deberá considerarse antes del tratamiento con Acellbia y los pacientes deberán monitorearse estrictamente durante la administración. Como puede presentarse hipotensión durante la infusión con Acellbia, deberá considerarse la suspensión de los medicamentos antihipertensivos 12 horas antes de la infusión de Acellbia. Las RRI en pacientes con granulomatosis con poliangeitis y poliangeitis microscópica fueron similares a las observadas en los pacientes con artritis reumatoide en los ensayos clínicos.

Trastornos cardíacos:

Se ha presentado Angina de pecho, arritmias cardíacas como aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio en pacientes tratados con

Rituximab. Por tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca deben controlarse estrictamente.

Infecciones:

Con base en el mecanismo de acción de Acellbia y el conocimiento de que los linfocitos B desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la respuesta inmune normal, los pacientes tienen mayor riesgo de infección después de la terapia con Acellbia. Durante el tratamiento con Rituximab pueden presentarse infecciones serias, incluidas muertes. Acellbia no debe administrarse a pacientes con infección activa severa o pacientes severamente inmunocomprometidos (por ejemplo, cuando los niveles de CD4 o CD8 son muy bajos). Los médicos deben tener precaución cuando consideren la utilización de Acellbia en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con condiciones subyacentes, que pueden además predisponer a los pacientes a infección seria, por ejemplo, hipogammaglobulinemia. Se recomienda determinar los niveles de inmunoglobulina antes de iniciar el tratamiento con Acellbia.

Los pacientes que reporten signos y síntomas de infección después del tratamiento con Acellbia deben evaluarse inmediatamente y tratarse de manera apropiada. Antes de administrar el ciclo siguiente del tratamiento con Acellbia, deberán reevaluarse los pacientes con relación al posible riesgo de infecciones.

Se han reportado casos muy raros de Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) después de la utilización de Rituximab para el tratamiento de la artritis reumatoide incluidos Lupus Sistémico Eritematoso (LSE) y vasculitis.

Infecciones de Hepatitis B:

Se han reportado casos de reactivación de la hepatitis B incluidos casos de desenlace fatal en pacientes con artritis reumatoide, granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica que estaban recibiendo Rituximab.

Deberá realizarse la detección del virus de la hepatitis B (VHB) en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Acellbia. Como mínimo, deberá incluirse el estado HBsAg y el estado HBcAb. Estos pueden complementarse con otros marcadores apropiados según las directrices locales. Los pacientes con hepatitis B activa no deben tratarse con Acellbia. Los pacientes con serología positiva para hepatitis B (ya sea HBsAg o HBcAb) deben consultar expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento y deberán monitorearse y manejarse de acuerdo con las normas médicas locales para evitar la reactivación de la hepatitis B.

Neutropenia tardía:

Antes de cada ciclo de Acellbia deberá medirse los neutrófilos sanguíneos y de forma regular hasta los 6 meses después de la interrupción del tratamiento, y una vez se observen signos o síntomas de infección

Reacciones cutáneas:

Se han reportado reacciones cutáneas severas como por ejemplo Necrosis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome Stevens-Johnson, algunos con desenlaces fatales durante el tratamiento con Rituximab. En caso de presentarse este evento con sospecha de relación con Acellbia, deberá interrumpirse el tratamiento de forma permanente.

Inmunización:

Los médicos deben revisar el estado de vacunación del paciente y seguir las directrices de inmunización actuales antes de la terapia con Acellbia. La vacunación debe realizarse al menos 4 semanas antes de la primera administración de Acellbia.

La seguridad de la inmunización con vacunas virales vivas después de la terapia con Acellbia no se ha estudiado. Por tanto, la vacunación con vacunas de virus vivos no se recomienda mientras se está bajo tratamiento con Acellbia o mientras los linfocitos B periféricos se encuentran disminuidos.

Los pacientes tratados con Acellbia pueden recibir vacunas no vivas. Sin embargo, pueden reducirse las tasas de respuesta a las vacunas no vivas. En un ensayo aleatorizado, los pacientes con artritis reumatoide tratados con Rituximab y metotrexato presentaron tasas de respuesta comparables para el antígeno de memoria del tétano (39% vs. 42%), reducción de las tasas para la vacuna polisacárida neumocócica (43% vs. 82% para al menos 2 serotipos de anticuerpos neumocócicos) y para el neoantígeno KLH (47% vs. 93%), cuando se administró 6 meses después de Rituximab en comparación con pacientes que únicamente recibieron metotrexato. Si son necesarias vacunas no vivas mientras está recibiendo la terapia de Acellbia, estas deberán administrarse al menos 4 semanas antes de iniciar el siguiente ciclo Acellbia.

En la experiencia general de tratamiento repetido de Rituximab durante un año para la artritis reumatoide, la proporción de pacientes con titulaciones de anticuerpos positivas contra *S. pneumoniae*, influenza, paperas, rubeola, varicela y toxoide del tétano generalmente fueron similares a la proporción en la línea base.

Utilización concomitante/secuencial de otros ARME en la artritis reumatoide:

El uso concomitante de Acellbia y terapias antiirreumáticas diferentes a las establecidas bajo indicación y posología para artritis reumatoide no se recomienda.

Existen datos limitados de los ensayos clínicos para evaluar completamente la seguridad de la utilización secuencial de otros ARME (incluido los inhibidores del FNT y otros biológicos) después de la administración de Rituximab. Los datos disponibles indican que la tasa de infección clínicamente relevante no cambia cuando dichas terapias se utilizan en pacientes tratados previamente con Rituximab, sin embargo, los pacientes deben observarse estrictamente con relación a signos de infección si se utilizan biológicos y/o ARME después de la terapia con Acellbia.

Cáncer:

Los medicamentos inmunológicos pueden aumentar el riesgo de cáncer. Con base en la experiencia limitada con Rituximab en paciente con artritis reumatoide los datos presentes no parecen sugerir aumento del riesgo de cáncer. Sin embargo, en este momento el posible riesgo de desarrollo de tumores sólidos no puede descartarse.

Reacciones adversas:

Experiencia con linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica.

Resumen del perfil de seguridad:

El perfil de seguridad global de Rituximab en linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica se basa en datos de pacientes de ensayos clínicos y de la vigilancia poscomercialización. Estos pacientes fueron tratados con monoterapia de Rituximab (como tratamiento de inducción, o tratamiento de mantenimiento después del tratamiento de inducción) o en combinación con quimioterapia.

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) observadas frecuentemente en pacientes que estaban recibiendo Rituximab fueron RRI, que ocurrió en la mayoría de los pacientes durante la primera infusión. La incidencia de los síntomas relacionados con la infusión disminuye sustancialmente con las infusiones posteriores y es menor del 1% después de 8 dosis de Rituximab.

Eventos infecciosos (predominantemente bacterianos y virales) se presentaron en aproximadamente 30-55% de los pacientes durante los ensayos clínicos en pacientes con LNH y en 30-50% de los pacientes durante los ensayos clínicos en **pacientes con LLC**.

Las reacciones adversas serias más frecuentemente reportadas u observadas fueron:

- RRI (incluido el síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral).
- Infecciones.
- Eventos cardiovasculares.

Otras RAM serias reportadas incluyen reactivación de la hepatitis B y LMP.

Lista tabulada de reacciones adversas:

Las frecuencias de las RA reportadas con Rituximab solo o en combinación con la quimioterapia se resumen en la Tabla 1. Dentro de cada grupo de frecuencia los efectos indeseables se presentan en orden decreciente de seriedad. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y desconocidas (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles).

Las RAM identificadas únicamente durante la vigilancia pos comercialización y para las cuales una frecuencia no puede estimarse, se listan bajo “desconocidas”.

Tabla 1 RAM reportadas en ensayos clínicos o durante la vigilancia pos comercialización en pacientes, con LNH y LLC tratados con monoterapia/terapia de mantenimiento con Rituximab o en combinación con quimioterapia.

Clase de órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Desconocida
Infecciones e infestaciones	Infecciones bacterianas, infecciones virales, +bronquitis	Sepsis, +neumonía, +infección febril, +herpes zoster, +infecciones de las vías respiratorias, infecciones fúngicas, infecciones de etiología desconocida, +bronquitis aguda, +sinusitis, hepatitis B		Infecciones virales serias infección por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	LMP	

Clase de órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Desconocida
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Neutropenia, leucopenia, +neutropenia febril, +trombocitopenia	Anemia, +pancitopenia, +granulocitopenia	Trastornos de la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía		Aumento transitorio en los niveles IgM séricos ³	Neutropenia tardía ³
Trastornos del sistema inmune	Reacciones relacionadas con la infusión, angioedema	Hipersensibilidad		Anafilaxis	Síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas ⁴ , enfermedad del suero	Trombocitopenia reversible aguda relacionada con la infusión ⁴
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hiperglicemia, disminución del peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia				
Trastornos psiquiátricos			Depresión, nerviosismo			
Trastornos del sistema nervioso		Parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, mareo, ansiedad	Disgeusia		Neuropatía periférica, parálisis del nervio facial ⁵	Neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos ⁵
Trastornos oculares		Trastornos de lacrimación, conjuntivitis			Perdida severa de la visión ⁵	
Trastornos del oído y el laberinto		Acúfenos, dolor de oído				Perdida del oído ⁵

Clase de órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Desconocida
Trastornos cardíacos		+Infarto de miocardio, arritmia, +fibrilación auricular, taquicardia, +trastornos cardíacos	+Insuficiencia ventricular izquierda, +taquicardia supraventricular, +taquicardia ventricular, +angina, +isquemia miocárdica, bradicardia	Trastornos cardíacos severos	Insuficiencia cardíaca	
Trastornos vasculares		Hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión			Vasculitis (predominantemente cutánea), vasculitis leucocitoclástica	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor de pecho, disnea, aumento de la tos, rinitis	Asma, bronquiolitis obliterante, trastorno del pulmón, hipoxia	Enfermedad pulmonar intersticial	Insuficiencia respiratoria	Infiltración pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Vómito, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de la garganta	Agrandamiento del abdomen		Perforación gastrointestinal	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Prurito, sarpullido, +alopecia	Urticaria, sudoración, sudoración nocturna, +trastornos cutáneos			Reacciones cutáneas ampollosas severas, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Neel)	

Clase de órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Desconocida
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos		Hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor				
Trastornos renales y urinarios					Insuficiencia renal	
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	fiebre, resfriado, astenia, cefalea	Dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome de frío, +fatiga, +temblores, +falla multiorgánica	Dolor en el área de infusión			
Investigaciones	Disminución de los niveles IgG					

Los siguientes términos se han reportado como eventos adversos durante los ensayos clínicos, sin embargo, fueron reportados con una incidencia similar o menor en los grupos de Rituximab en comparación con los grupos de control: hematotoxicidad, infección neutropénica, infección de las vías urinarias, alteración sensorial, pirexia.

Se reportaron signos y síntomas que sugieran reacción relacionada con infusión en más del 50% de los pacientes de los ensayos clínicos, y fueron observados principalmente durante la primera infusión, usualmente durante la primera o dos horas. Estos síntomas principalmente incluyeron fiebre, resfriado y escalofríos. Otros síntomas incluyeron rubefacción, angioedema, broncoespasmos, vomito, náuseas, urticaria/erupción, fatiga, cefalea, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características de síndrome de lisis tumoral. Se presentaron varias reacciones relacionadas con la infusión (como por ejemplo broncoespasmo, hipotensión) hasta en el 12% de los casos. En algunos casos se reportaron reacciones adicionales como infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda.

Se reportaron exacerbaciones de condiciones cardiacas preexistentes tales como anginas de pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o trastornos cardíacos severos (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio y fibrilación auricular), edema pulmonar, falla multiorgánica, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria a frecuencias menores o desconocidas. La incidencia de los síntomas relacionados con infusión disminuyó sustancialmente con las infusiones posteriores y es <1% de los pacientes en el ciclo octavo del tratamiento (que contiene) Rituximab.

Experiencia en artritis reumatoide:

Resumen del perfil de seguridad:

El perfil de seguridad de Rituximab en la artritis reumatoide se basa en datos de pacientes de ensayos clínicos y de la vigilancia poscomercialización.

El perfil de seguridad de Rituximab en pacientes con artritis reumatoide (AR) moderada a severa se resume en las siguientes secciones. Los ensayos clínicos de más de 3100 pacientes recibieron al menos un ciclo de tratamiento y se sometieron a seguimiento durante periodos que variaron entre 6 meses y más de 5 años; aproximadamente más de 2400 pacientes recibieron dos o más ciclos de tratamiento con más de 1000 que habían recibido 5 o más ciclos. La información de seguridad recolectada durante la experiencia poscomercialización refleja el perfil de reacciones adversas observado en los ensayos clínicos de Rituximab

Los pacientes recibieron 2 x 1000 mg de Rituximab con un intervalo de separación de dos semanas además de metotrexato (10-25 mg/semanas). Las infusiones de Rituximab fueron administradas después de infusión intravenosa de 100 mg de metilprednisolona; los pacientes también recibieron tratamiento con prednisona oral durante 15 días.

Lista tabulada de reacciones adversas:

Las reacciones adversas se listan en la Tabla 2. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), y muy raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan, en orden decreciente de seriedad.

Las reacciones adversas más frecuentes consideradas como consecuencia de la administración de Rituximab fueron las RRI. La incidencia global de las RRI en los ensayos clínicos fue 23% con la primera infusión y disminuyó con las infusiones posteriores. Las RRI serias fueron poco frecuentes (0,5% de los pacientes) y fueron observadas predominantemente durante el ciclo inicial. Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de AR para Rituximab, se ha reportado Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y se ha reportado reacción similar a la enfermedad del suero durante la experiencia pos comercialización.

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas al medicamento reportadas en los ensayos clínicos o durante la vigilancia pos comercialización que ocurrieron en pacientes con artritis reumatoide que estaban recibiendo Rituximab.

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Infecciones e infestaciones	Infecciones de las vías respiratorias superiores, infecciones de las vías urinarias	Bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, pie de atleta			LMP, reactivación de la hepatitis B
Trastornos de la sangre y sistema linfático		Neutropenia		Neutropenia tardía	Reacción similar a la enfermedad del suero
Trastornos cardiacos				Angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio	Aleteo auricular
Trastornos del sistema inmune	Reacciones relacionadas con la infusión		Reacciones relacionadas con la infusión		
Trastornos generales y condiciones en el área de administración	(Hipertensión, náusea, erupción, pirexia, prurito, urticaria, irritación de la garganta, sofocos, hipotensión, rinitis, escalofríos, taquicardia, fatiga, dolor bucofaríngeo, edema periférico, eritema)		(Edema generalizado, broncoespasmos, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoides)		
Trastornos metabólicos y nutricionales		Hipercolesterolemia			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	parestesia, migraña, mareo, ciática			

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Alopecia			Necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson ⁵
Trastorno psiquiátrico		Depresión, ansiedad			
Trastornos gastrointestinales		Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, ulceración en la boca, dolor abdominal superior.			
Trastornos musculoesqueléticos		Artralgia/dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis			
Investigaciones	Disminución de los niveles de IgM	Disminución de los niveles de IgM			

Múltiples ciclos:

Múltiples ciclos de tratamientos se han asociado con perfiles de RAM similares observado después de la primera exposición. La frecuencia de todas las RAM después de la primera exposición a Rituximab fue la más alta durante los primeros 6 meses y disminuyó de ahí en adelante. Estas estuvieron representadas principalmente por las RRI (más frecuentes durante el primer ciclo de tratamiento), la exacerbación de la AR y las infecciones, todas ellas fueron más frecuentes en los primeros 6 meses de tratamiento

Reacciones relacionadas con la infusión:

Las RAM más frecuentes después de recibir Rituximab en los estudios clínicos fueron las RRI. Entre los 3189 pacientes tratados con Rituximab, 1135 (36%) experimentaron al menos una RRI, 733/3189 (23%) de ellos experimentaron una RRI después de la primera infusión de la primera exposición a Rituximab. La incidencia de las RRI disminuyó en las infusiones posteriores. En los ensayos clínicos, menos del 1% (17/3189) de los pacientes experimentaron RRI seria. No existieron RRI Grado 4 CTC y ninguna muerte debida a las RRI en los ensayos clínicos. La proporción de eventos Grado 3 CTC y de RRI que conllevaron a el retiro disminuyeron por ciclo y fueron raras desde el ciclo 3 en adelante. La premedicación con glucocorticoides intravenosos redujo significativamente la incidencia y severidad de las RRI.

Las RRI severas con desenlace fatal se han reportado en el entorno poscomercialización.

En un ensayo diseñado para evaluar la seguridad de una infusión de Rituximab más rápida en pacientes con artritis reumatoide, los pacientes con AR activa moderada a severa que no experimentaron una RRI seria durante o dentro de las 24 horas de su primera infusión estudiada se les permitió recibir infusión intravenosa de 2 horas de Rituximab. Los pacientes con antecedentes de reacción seria a la infusión a una terapia biológica para AR se excluyeron del ingreso al estudio. La incidencia, los tipos y la severidad de las RRI fueron consistentes con las observadas históricamente. Ninguna RRI seria fue observada.

Interacciones:

Existen datos limitados sobre interacciones medicamentosas con Rituximab. Actualmente, existen datos limitados sobre posibles interacciones medicamentosas con Acellbia.

En los pacientes con LLC, la coadministración con Rituximab no parece tener efecto sobre la farmacocinética de fludarabina o ciclofosfamida. Además, no existe efecto aparente de fludarabina y ciclofosfamida sobre la farmacocinética de Rituximab.

La coadministración con metotrexato no tuvo efecto sobre la farmacocinética de Rituximab en pacientes con artritis reumatoide.

Los pacientes con titulaciones de anticuerpos humanos anti-ratón o anticuerpos humanos antiquméricos (HAMA/HACA) pueden presentar reacciones alérgicas o de hipersensibilidad cuando se tratan con otros anticuerpos monoclonales diagnóstico o terapéuticos.

De los pacientes con artritis reumatoide, 283 pacientes recibieron terapia posterior con un ARME biológico después de Rituximab. En estos pacientes la tasa de infección clínicamente relevante mientras se encontraba en tratamiento con Rituximab fue 6,01 por 100 pacientes-año en comparación con 4,97 por 100 pacientes-año después del tratamiento con el ARME biológico.

Dosificación y Grupo Etario:

Es importante comprobar las etiquetas de los productos medicinales para asegurar que la formulación adecuada se le está dando al paciente, según lo prescrito.

Linfoma no-Hodgkin (linfoma folicular no Hodgkin):

Terapia combinada

La dosis recomendada de Acellbia en combinación con la quimioterapia para el tratamiento de inducción de pacientes no tratados previamente o en recada /

refractaria con linfoma folicular es de 375 mg / m² de superficie corporal por ciclo, para un máximo de 8 ciclos.

Acellbia debe ser administrado en el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, después de la administración intravenosa del componente glucocorticoide de la quimioterapia si aplica.

Terapia de mantenimiento

- Linfoma folicular no tratado previamente

La dosis de Acellbia recomendada para ser usada como tratamiento de mantenimiento para pacientes con linfoma folicular no tratado previamente quienes han respondido al tratamiento de inducción es: 375 mg/m² por superficie de área una vez cada 2 meses (iniciando 2 meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta la progresión de la enfermedad o por un período máximo de dos años.

- Linfoma folicular reincidente/refractario

La dosis recomendada de Acellbia utiliza como tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular reincidente / refractario que han respondido al tratamiento de inducción es: 375 mg / m² de superficie corporal una vez cada 3 meses (a partir de 3 meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta que progresión de la enfermedad o por un período máximo de dos años

Monoterapia

- Linfoma folicular reincidente/refractario

La dosis recomendada de Acellbia usado como tratamiento de inducción en monoterapia para pacientes adultos con estadio III-IV linfoma folicular que son quimiorresistentes o están en su segunda o subsiguiente recaída después de la quimioterapia es: 375 mg / m² de superficie corporal, administrada en forma de infusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas. Para retratamiento con Acellbia monoterapia para pacientes que han respondido al tratamiento previo con la monoterapia de Rituximab para linfoma folicular reincidente / refractario, la dosis recomendada es: área de superficie corporal de 375 mg / m², administrada como una infusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas.

Linfoma no Hodking difuso de células B grandes:

Acellbia se debe utilizar en combinación con quimioterapia CHOP. La dosis recomendada es 375 mg/ m² de superficie corporal administrado en el día 1 de cada ciclo de quimioterapia durante 8 ciclos después de la infusión intravenosa del

componente glucocorticoide de CHOP. La seguridad y eficacia de Rituximab no se han establecido en combinación con otras quimioterapias en linfoma de Hodgkin difuso de células B grandes.

Ajustes de dosis durante el tratamiento:

No se recomienda la reducción de dosis de Acellbia. Cuando Acellbia es administrado en combinación con quimioterapia, las reducciones de dosis estándar para medicamentos quimioterapéuticos deben ser aplicadas.

Leucemia linfocítica Crónica:

Se recomienda profilaxis con hidratación y administración de uricostáticos a partir de 48 horas antes de comenzar el tratamiento adecuado para los pacientes con LLC para reducir el riesgo del síndrome de lisis tumoral. Para los pacientes con LLC cuyo recuento de linfocitos son $> 25 \times 10^9 / L$ se recomienda administrar prednisona / prednisolona 100 mg por vía intravenosa poco antes de la infusión con Acellbia para disminuir la velocidad y la gravedad de las reacciones agudas a la infusión y / o síndrome de liberación de citoquinas.

La dosis recomendada de Acellbia en combinación con quimioterapia en pacientes no tratados previamente y en recaída / refractaria es 375 mg / m² de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento seguido de 500 mg / m² de superficie corporal administrada el día 1 de cada subsecuente ciclo de 6 ciclos en total. La quimioterapia debe ser administrada después de la infusión Acellbia.

Artritis Reumatoide:

Los pacientes tratados con Acellbia deben tener la tarjeta de alerta por cada paciente con cada infusión.

Un curso de Acellbia consta de dos infusiones intravenosas 1.000 mg. La dosis recomendada de Acellbia es 1.000 mg por infusión intravenosa seguida de una segunda infusión intravenosa 1,000 mg dos semanas más tarde.

La necesidad de nuevos cursos deben ser evaluados 24 semanas siguiendo el curso anterior. El retratamiento se debe dar en ese momento si la actividad de la enfermedad residual permanece, de lo contrario el retratamiento debe retrasarse hasta que vuelva actividad de la enfermedad.

Los datos disponibles sobre la eficacia de Rituximab sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de 16 - 24 semanas de un curso de

tratamiento inicial. La continuación del tratamiento debe ser considerado cuidadosamente en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico dentro de este período de tiempo.

Granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica:

Los pacientes tratados con Acellbia deben tener la tarjeta de alerta por cada paciente con cada infusión.

La dosis recomendada de Acellbia para la inducción de la terapia de remisión de Granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica es la superficie corporal de 375 mg / m², administrada como una infusión intravenosa una vez por semana durante 4 semanas (cuatro infusiones en total).

Se recomienda anafilaxis para neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (PCP) para pacientes con Granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica durante y seguido al tratamiento con Acellbia, como sea apropiado.

Poblaciones especiales:

Población pediátrica: La seguridad y eficacia de Rituximab en niños menores a 18 años no ha sido establecida. No hay datos disponibles.

Ancianos: No se requiere ajuste de dosis en pacientes ancianos (ancianos mayores a 65 años).

Vía de administración: Intravenosa IV

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión alcance a la respuesta de Auto No. 2016014145 con el fin allegar respuesta completa al listado de requerimientos emitidos, para complementar la información farmacológica del producto de la referencia, dentro de la solicitud de Evaluación farmacológica para medicamento nuevo con fines de Registro Sanitario.

Por lo anterior solicita la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica

- Inserto versión 1 COL Junio 2-2015

- Información para prescribir versión 1 COL Junio 29-2015

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto la solicitud realizada requiere ser estudiada junto con el alcance allegado por el interesado mediante radicado número 2017149536 del 13/10/2017 que contienen información adicional, dados los lineamientos para la radicación de trámites

3.2.3 RENOVAACIONES

3.2.3.1 GONAGAM-HCG® HP 5000 UI

Expediente : 20130885
Radicado : 2017104215
Fecha : 25/07/2017
Interesado : Zonepharma S.A.S.

Composición: Cada ampolla con polvo liofilizado contiene Gonadotropina Coriónica Humana Altamente Purificada (HCG - HP) 5000.00000 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

En el Hombre:

* Hipogonadismo hipogonadotrópico: 500 – 1.000 Unidades 2-3 veces a la semana.

* Retardo de la pubertad asociado con una función insuficiente de la pituitaria gonadotrófica: 1.500 Unidades dos veces a la semana durante por lo menos 6 meses.

* Esterilidad en casos seleccionados de espermatogénesis deficiente: usualmente, 3.000 Unidades a la semana en combinación con la preparación de HMG.

En la Mujer:

* Esterilidad producto de la ausencia de madurez folicular o de ovulación: 5.000 – 10.000 Unidades de hCG para inducir la ovulación, después del tratamiento con una preparación de HMG (gonadotropinas menopáusicas humanas). Hasta 3 inyecciones repetidas de hasta 5.000 Unidades de hCG cada una, se pueden

administrar dentro de los siguientes 9 días para prevenir la insuficiencia del cuerpo lúteo.

* Concomitantemente con HMG, en la estimulación de la hiper ovulación controlada en programas de reproducción médicamente asistidos: 5.000 – 10.000 Unidades de hCG 30-40 horas después de la última inyección de HMG. No se debe administrar si no se cumplen los siguientes criterios: Se recomienda que al menos 3 folículos mayores de 17 mm de diámetro estén presentes con 17 niveles de estradiol de por lo menos 3.500 pmol/L (920 picogramos/ml). La recolección del ovocito se realiza 32-36 horas después de la inyección de HCG.

• Aborto habitual: Una vez confirmado el embarazo, inyecte 5.000 UI al día en tres días intermitentes. A partir del noveno día de la primera inyección, inyecte 2.000 UI dos veces a la semana hasta la 14 semana de embarazo.

Contraindicaciones: Pubertad precoz, carcinoma prostático u otro neoplasma. Andrógeno dependiente. Reacciones alérgicas previas a la HCG

Precauciones y advertencias:

Precauciones:

• La inducción de la secreción de andrógenos por parte de la HCG puede inducir pubertad precoz en los pacientes tratados por criptorquidia. La terapia se deberá discontinuar si se presentan signos de pubertad precoz.

• Como los andrógenos pueden causar retención de líquidos, la HCG se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad cardíaca o renal, epilepsia, migraña o asma.

• Se deberán monitorear los niveles hormonales en las pacientes de infertilidad anovulatoria.

Advertencias:

• La HCG debe ser utilizada conjuntamente con gonadotropinas menopáusicas humanas o clomifeno sólo por médicos experimentados en problemas de fertilidad que estén familiarizados con los criterios de selección del paciente, y con las contraindicaciones, advertencias, precauciones y reacciones adversas descritas en el inserto del empaque de las menotropinas y de clomifeno.

Reacciones adversas:

Las principales reacciones adversas de Gonagam HCG® HP 5000 UI son:

- (1) hiperestimulación ovárica, un síndrome de agrandamiento ovárico repentino, ascitis con o sin dolor y/o efusión pleural.
- (2) Ruptura de quistes ováricos con el hemoperitoneo resultante.
- (3) Partos múltiples, y
- (4) Tromboembolismo arterial.

Interacciones:

No se han reportado interacciones de relevancia clínica.

La HCG debe ser utilizada conjuntamente con gonadotropina menopáusica humana (hMG) hormona folículo estimulante (FSH) o con citrato de clomifeno (CC) sólo por médicos experimentados en problemas de fertilidad que estén familiarizados con los criterios de selección del paciente; con las contraindicaciones, advertencias, precauciones y reacciones adversas descritas en el inserto del empaque de las Menotropinas, Urofolitropina y el Clomifeno.

Puede asociarse con FSH recombinante.

Vía de administración: La HP-HCG es administrada por medio de inyección intramuscular o de inyección subcutánea. Después de la adición del solvente (suministrado en la caja) a la sustancia liofilizada, la solución reconstituida debe ser inyectada inmediatamente.

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación en el hombre:

- Hipogonadismo hipogonadotrópico: 500 – 1.000 Unidades 2-3 veces a la semana.
- Retardo de la pubertad asociado con una función insuficiente de la pituitaria gonadotrófica: 1.500 Unidades dos veces a la semana durante por lo menos 6 meses.
- Esterilidad en casos seleccionados de espermatogénesis deficiente: usualmente, 3.000 Unidades a la semana en combinación con la preparación de HMG.

Dosificación en la mujer:

ovulación: 5.000 – 10.000 Unidades de hCG para inducir la ovulación, después del tratamiento con una preparación de HMG (gonadotropinas menopáusicas humanas). Hasta 3 inyecciones repetidas de hasta 5.000 Unidades de hCG cada una, se pueden administrar dentro de los siguientes 9 días para prevenir la insuficiencia del cuerpo lúteo.

* Concomitantemente con HMG, en la estimulación de la hiper ovulación controlada en programas de reproducción médicamente asistidos: 5.000 – 10.000 Unidades de hCG 30-40 horas después de la última inyección de HMG. No se debe administrar si no se cumplen los siguientes criterios: Se recomienda que al menos 3 folículos mayores de 17 mm de diámetro estén presentes con 17 niveles de estradiol de por lo menos 3.500 pmol/L (920 picogramos/mL). La recolección del ovocito se realiza 32-36 horas después de la inyección de HCG.

* Aborto habitual: Una vez confirmado el embarazo, inyecte 5.000 UI al día en tres días intermitentes. A partir del noveno día de la primera inyección, inyecte 2.000 UI dos veces a la semana hasta la 14 semana de embarazo.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe certificar que el producto no ha tenido modificaciones en su composición y sus procesos de fabricación que pudieran afectar la seguridad y eficacia del producto.

Adicionalmente, la Sala solicita al interesado allegar caracterización completa del producto y del proceso de producción.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe adjuntar el plan de gestión del riesgo según lo establecido en la Guía para la presentación de la evaluación farmacológica para medicamento biológico y documento de programa de farmacovigilancia

3.2.3.2 VICTOZA®

Radicado : 2017113059
Fecha : 09/08/2017
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición: Cada mL de solución contiene 6mg de Liraglutida

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones: Victoza® está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para lograr un control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2. Victoza® está indicado para una administración una vez al día:

- Tratamiento en monoterapia o combinado con uno o más antidiabéticos orales (metformina, sulfonilureas o tiazolidinediona) cuando el tratamiento con metformina no consigue un control glucémico adecuado.
- Tratamiento combinado con insulina en pacientes que no logran un adecuado control glucémico, con Victoza® y metformina.

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

Precauciones y advertencias: Victoza® no se debe administrar a pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Victoza® no es un sustituto de la insulina No existe experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva de clase III-IV según la New York Heart Association (NYHA), por lo que Victoza® no está recomendado para estos pacientes. Existe poca experiencia en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva de clase I-II según la New York Heart Association (NYHA), por lo que Victoza® se debe administrar con precaución. No existe experiencia en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva de clase III-IV según la NYHA, por lo que Victoza® no está recomendado para estos pacientes. Existe poca experiencia en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesia diabética. No se recomienda la administración de Victoza® en estos pacientes debido a que se asocia con reacciones adversas gastrointestinales transitorias, incluidos náuseas, vómito y diarrea.

Pancreatitis aguda: El uso de agonistas del receptor de GLP-1 (como este producto) se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se notificaron casos de pancreatitis aguda en estudios clínicos y en el uso comercial. Antes de iniciar el tratamiento es necesario preguntar al paciente acerca de enfermedades pancreáticas previas, cálculos biliares, alcoholismo o hipertrigliceridemia severa, ya que estos pueden ser factores desencadenantes de pancreatitis. Se debe extremar la precaución en pacientes con antecedentes de

pancreatitis. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda como: dolor abdominal grave y persistente. El dolor se puede extender desde el estómago o el abdomen hacia la espalda y estar acompañado o no de vómitos. Si se sospecha de pancreatitis, se debe discontinuar el tratamiento con Victoza®; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reanudar Victoza®. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones en enzimas pancreáticas por sí solas no son un factor predictivo de pancreatitis aguda.

Enfermedad tiroidea: Se han notificado reacciones adversas tiroideas en estudios clínicos como bocio en particular en pacientes con enfermedad preexistente tiroidea; por consiguiente, Victoza® se debe administrar con precaución en estos pacientes. Hipoglucemia: Los pacientes que reciben Victoza® en combinación con una sulfonilurea o una insulina pueden presentar un aumento en el riesgo de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede disminuir, reduciendo la dosis de la sulfonilurea o la insulina.

Deshidratación: Se han informado casos de signos y síntomas de deshidratación, incluidos insuficiencia renal e insuficiencia renal aguda en pacientes tratados con Victoza®. Los pacientes tratados con Victoza® deben conocer el posible riesgo de deshidratación por los efectos secundarios gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la disminución de líquidos

Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas que se notificaron con mayor frecuencia durante los estudios clínicos fueron los trastornos gastrointestinales: las náuseas y la diarrea fueron muy frecuentes, mientras que el vómito, el estreñimiento, el dolor abdominal y la dispepsia fueron frecuentes.

Al inicio del tratamiento con Victoza®, estas reacciones adversas gastrointestinales pueden presentarse con mayor frecuencia; estas reacciones a menudo disminuyen una vez transcurridos algunos días o semanas de tratamiento continuado. El dolor de cabeza y las infecciones del tracto respiratorio superior también fueron frecuentes. Además, la hipoglucemia fue frecuente y muy frecuente cuando Victoza® se administró en combinación con una sulfonilurea. Se ha observado hipoglucemia severa cuando se combina con una sulfonilurea.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

La mayoría de los episodios de hipoglucemia confirmada en estudios clínicos fueron leves.

No se observaron episodios de hipoglucemia severa en el estudio con Victoza® en monoterapia. Es poco frecuente que se produzca una hipoglucemia severa y esta se ha observado cuando Victoza® se combina con una sulfonilurea (0.02 eventos/sujetos-año). Se observaron muy pocos episodios (0.001 eventos/sujetos-año) con la administración de Victoza® en combinación con agentes diferentes a sulfonilureas. En el estudio LEADER®, los episodios hipoglucémicos severos fueron referidos en menor frecuencia con liraglutida, en comparación con placebo (1.0 frente a 1.5 eventos por 100 sujetos-año; razón de tasas estimada 0.69 [0.51 to 0.93])

Cuando se añadió insulina detemir a Victoza® 1.8 mg y metformina, no se observaron eventos hipoglucémicos severos. La tasa de episodios hipoglucémicos menores fue de 0.228 eventos por sujetos-año. En los grupos comparativos tratados con Victoza® 1.8 mg y metformina, las tasas de eventos hipoglucémicos menores fueron de 0.034 y 0.115 eventos por sujetos-año, respectivamente.

Reacciones adversas gastrointestinales

La mayoría de episodios de náuseas fueron leves a moderados, transitorios y en muy pocos casos provocaron la suspensión del tratamiento

Se notificó al menos un episodio de náuseas en el 20.7% de los pacientes tratados con Victoza® en combinación con metformina y en el 9.1% en combinación con una sulfonilurea. Se notificó al menos un episodio de diarrea en el 12.6% de los pacientes tratados con Victoza® en combinación con metformina y en el 7.9% en combinación con una sulfonilurea.

La incidencia de retiro por reacciones adversas fue del 7.8% para los pacientes tratados con Victoza® y del 3.4% para los pacientes tratados con el comparador en los estudios clínicos controlados a largo plazo (26 semanas o más). Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron el retiro en los pacientes tratados con Victoza® fueron náuseas (2.8% de pacientes) y vómito (1.5%).

Los pacientes >70 años pueden experimentar más efectos gastrointestinales al recibir el tratamiento con Victoza®. Los pacientes con insuficiencia renal leve y moderada (aclaramiento de creatinina 60–90 ml/min y 30–59 ml/min, respectivamente) pueden experimentar más efectos gastrointestinales al recibir tratamiento con Victoza®.

Colelitiasis y colecistitis:

Se han informado pocos casos de colelitiasis (0.4%) y colecistitis (0.1%) en estudios clínicos en fase 3a controlados, con Victoza®. En el estudio LEADER®, la frecuencia de colelitiasis y colecistitis fue de 1.5% y 1.1% para liraglutida, y de **1.1% y 0.7% para placebo, respectivamente**

Reacciones en el sitio de la inyección

Se han notificado reacciones en el sitio de inyección en aproximadamente 2% de los pacientes tratados con Victoza® en estudios clínicos controlados a largo plazo (26 semanas o más). La mayoría de estas reacciones fueron leves.

Pancreatitis

Se han notificado pocos casos de pancreatitis aguda (<0.2%) de durante los estudios clínicos fase 3 a largo plazo, controlados, con Victoza®. La pancreatitis también fue notificada en el uso comercializado. En el estudio LEADER®, la frecuencia de pancreatitis aguda confirmada por adjudicación fue de 0.4% para liraglutida y de 0.5% para placebo, respectivamente

Reacciones alérgicas

Se han notificado algunas reacciones alérgicas, incluidos la urticaria, el sarpullido y el prurito, en el uso comercializado de Victoza®.

Se han informado pocos casos de reacciones anafilácticas con síntomas adicionales, como hipotensión, palpitaciones, disnea y edema en el uso comercializado de Victoza®.

Interacciones: Evaluación in vitro de interacciones medicamentosas

Victoza® ha demostrado un muy bajo potencial de estar implicado en interacciones farmacocinéticas con otras sustancias activas relacionadas con el citocromo P450 (CYP) y la unión a proteínas plasmáticas.

Evaluación in vivo de interacciones medicamentosas

El leve retraso del vaciamiento gástrico con Victoza® puede influenciar en la absorción de medicamentos orales administrados de manera concomitante. Los estudios de interacción no demostraron un retraso clínicamente significativo en la absorción, y por consiguiente, no se requiere un ajuste de dosis. Pocos pacientes bajo tratamiento con Victoza® notificaron al menos un episodio de diarrea grave. La diarrea puede afectar la absorción de medicamentos de administración oral concomitante.

Warfarina y otros derivados cumarínicos

No se han realizado estudios de interacciones. No se puede excluir una interacción clínicamente significativa con sustancias activas con escasa solubilidad o con un índice terapéutico estrecho, como la warfarina. Al iniciar el tratamiento con Victoza® en pacientes que reciben warfarina u otros derivados cumarínicos, se recomienda un control más frecuente de la Razón Internacional Normalizada (RIN).

Victoza® no modificó la exposición general del paracetamol tras la administración de una única dosis de 1000 mg. La $C_{máx}$ de paracetamol disminuyó un 31% y la mediana de $t_{máx}$ se retrasó hasta por 15 min. No es necesario un ajuste de dosis para el uso concomitante del paracetamol.

Atorvastatina

Victoza® no modificó la exposición general de la atorvastatina a un grado clínicamente significativo tras la administración de dosis única de 40 mg de atorvastatina. Por consiguiente, no es necesario el ajuste de dosis de atorvastatina cuando se administra Victoza®. La $C_{máx}$ de atorvastatina disminuyó un 38% y la mediana de $t_{máx}$ se retrasó de 1 a 3 horas con Victoza®.

Griseofulvina

Victoza® no modificó la exposición general de la griseofulvina tras la administración de una dosis única de 500 mg de griseofulvina. La $C_{máx}$ de griseofulvina aumentó por un 37% mientras que la mediana de $t_{máx}$ permaneció inalterado. No es necesario un ajuste de dosis de griseofulvina y otros componentes de baja solubilidad y alta permeabilidad.

Digoxina

La administración de una dosis única de 1 mg de digoxina con Victoza® resultó en una reducción del ABC de digoxina por un 16%; la C_{max} disminuyó un 31%. La mediana de tiempo de la digoxina para alcanzar la concentración máxima (t_{max}) se retrasó de 1 a 1.5 horas. No se necesitó un ajuste de dosis de digoxina con base en estos resultados.

Lisinopril

La administración de una dosis única de 20 mg de lisinopril con Victoza® resultó en una reducción del ABC de lisinopril por un 15%; la C_{max} disminuyó un 27%. La mediana de $t_{máx}$ de lisinopril se retrasó de 6 a 8 horas con Victoza®. No se necesita un ajuste de dosis de lisinopril con base en estos resultados.

Anticonceptivos orales

Victoza® disminuyó la $C_{máx}$ de etinilestradiol y levonorgestrel por un 12% y un 13%, respectivamente tras la administración de una dosis única de un producto anticonceptivo oral. El $T_{máx}$ se retrasó 1,5 horas con Victoza® para ambos componentes. No se observó un efecto clínicamente significativo en la exposición general de etinilestradiol o levonorgestrel. Por tanto, se prevé que el efecto anticonceptivo no se ve afectado cuando se coadministra con Victoza®.

Insulina

No se observaron interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas entre Victoza® y la insulina detemir cuando se administra una dosis única de insulina.

detemir 0.5 U/kg con Victoza® 1.8 mg en estado de equilibrio en pacientes con diabetes tipo 2.

Vía de administración: SC- Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

A fin de mejorar la tolerabilidad gastrointestinal, la dosis inicial de Victoza® es 0.6 mg una vez al día. Luego de por lo menos una semana, la dosis debe aumentar a 1.2 mg. Se espera que algunos pacientes se beneficien de un aumento en la dosis de 1.2 mg a 1.8 mg; así, en función de la respuesta clínica, al menos una semana después, se puede aumentar la dosis a 1.8 mg para lograr un mejor control glucémico. No se recomiendan dosis diarias superiores a 1.8 mg.

Victoza® puede ser adicionado a un tratamiento existente con metformina o a un tratamiento combinado con metformina y una tiazolidinediona. Las dosis de metformina y tiazolidinediona pueden permanecer inalteradas.

Victoza® puede ser adicionado a un tratamiento existente con una sulfonilurea o a un tratamiento combinado con metformina y una sulfonilurea o insulina. Cuando se adiciona Victoza® a un tratamiento con una sulfonilurea o insulina, se debe considerar la reducción de la dosis de sulfonilurea o insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia.

No es necesario realizar un auto-monitoreo de la glucosa plasmática para ajustar la dosis de Victoza®. Sin embargo, al iniciar el tratamiento con Victoza® en combinación con una sulfonilurea o una insulina, el monitoreo de la glucosa plasmática puede ser necesario para ajustar la dosis de la sulfonilurea o de la insulina.

Poblaciones especiales

Adultos mayores (≥ 65 años)

No se requiere un ajuste de dosis en función de la edad.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa. No existe experiencia terapéutica en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal y por consiguiente Victoza® no se recomienda para estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática

Niños y adolescentes

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Victoza® en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017113059

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada mL de solución contiene 6mg de Liraglutida

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones: Victoza® está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para lograr un control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2. Victoza® está indicado para una administración una vez al día:

- Tratamiento en monoterapia o combinado con uno o más antidiabéticos orales (metformina, sulfonilureas o tiazolidinediona) cuando el tratamiento con metformina no consigue un control glucémico adecuado.
- Tratamiento combinado con insulina en pacientes que no logran un adecuado control glucémico, con Victoza® y metformina.

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

Precauciones y advertencias: Victoza® no se debe administrar a pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Victoza® no es un sustituto de la insulina. No existe experiencia

terapéutica en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva de clase III-IV según la New York Heart Association (NYHA), por lo que Victoza® no está recomendado para estos pacientes. Existe poca experiencia en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva de clase I-II según la New York Heart Association (NYHA), por lo que Victoza® se debe administrar con precaución. No existe experiencia en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva de clase III-IV según la NYHA, por lo que Victoza® no está recomendado para estos pacientes. Existe poca experiencia en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesia diabética. No se recomienda la administración de Victoza® en estos pacientes debido a que se asocia con reacciones adversas gastrointestinales transitorias, incluidos náuseas, vómito y diarrea.

Pancreatitis aguda: El uso de agonistas del receptor de GLP-1 (como este producto) se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se notificaron casos de pancreatitis aguda en estudios clínicos y en el uso comercial. Antes de iniciar el tratamiento es necesario preguntar al paciente acerca de enfermedades pancreáticas previas, cálculos biliares, alcoholismo o hipertrigliceridemia severa, ya que estos pueden ser factores desencadenantes de pancreatitis. Se debe extremar la precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda como: dolor abdominal grave y persistente. El dolor se puede extender desde el estómago o el abdomen hacia la espalda y estar acompañado o no de vómitos. Si se sospecha de pancreatitis, se debe discontinuar el tratamiento con Victoza®; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reanudar Victoza®. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones en enzimas pancreáticas por sí solas no son un factor predictivo de pancreatitis aguda.

Enfermedad tiroidea: Se han notificado reacciones adversas tiroideas en estudios clínicos como bocio en particular en pacientes con enfermedad preexistente tiroidea; por consiguiente, Victoza® se debe administrar con precaución en estos pacientes. **Hipoglucemia:** Los pacientes que reciben Victoza® en combinación con una sulfonilurea o una insulina pueden presentar un aumento en el riesgo de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede disminuir, reduciendo la dosis de la sulfonilurea o la insulina.

Deshidratación: Se han informado casos de signos y síntomas de deshidratación, incluidos insuficiencia renal e insuficiencia renal aguda en pacientes tratados con Victoza®. Los pacientes tratados con Victoza® deben conocer el posible riesgo de deshidratación por los efectos secundarios gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la disminución de líquidos

Eventos tiroideos adversos:

Se ha reportado eventos adversos tiroideos, incluyendo aumento de la calcitonina en sangre, bocio y neoplasia tiroidea en los estudios clínicos con agonistas del receptor de GLP-1, incluyendo liraglutida, en particular en pacientes con enfermedad tiroidea pre-existente; por lo tanto, debe ser utilizada con precaución en estos pacientes.

Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas que se notificaron con mayor frecuencia durante los estudios clínicos fueron los trastornos gastrointestinales: las náuseas y la diarrea fueron muy frecuentes, mientras que el vómito, el estreñimiento, el dolor abdominal y la dispepsia fueron frecuentes.

Al inicio del tratamiento con Victoza®, estas reacciones adversas gastrointestinales pueden presentarse con mayor frecuencia; estas reacciones a menudo disminuyen una vez transcurridos algunos días o semanas de tratamiento continuado. El dolor de cabeza y las infecciones del tracto respiratorio superior también fueron frecuentes. Además, la hipoglucemia fue frecuente y muy frecuente cuando Victoza® se administró en combinación con una sulfonilurea. Se ha observado hipoglucemia severa cuando se combina con una sulfonilurea.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

La mayoría de los episodios de hipoglucemia confirmada en estudios clínicos fueron leves.

No se observaron episodios de hipoglucemia severa en el estudio con Victoza® en monoterapia. Es poco frecuente que se produzca una hipoglucemia severa y esta se ha observado cuando Victoza® se combina con una sulfonilurea (0.02 eventos/sujetos-año). Se observaron muy pocos

episodios (0.001 eventos/sujetos-año) con la administración de Victoza® en combinación con agentes diferentes a sulfonilureas. En el estudio LEADER®, los episodios hipoglucémicos severos fueron referidos en menor frecuencia con liraglutida, en comparación con placebo (1.0 frente a 1.5 eventos por 100 sujetos-año; razón de tasas estimada 0.69 [0.51 to 0.93])

Cuando se añadió insulina detemir a Victoza® 1.8 mg y metformina, no se observaron eventos hipoglucémicos severos. La tasa de episodios hipoglucémicos menores fue de 0.228 eventos por sujetos-año. En los grupos comparativos tratados con Victoza® 1.8 mg y metformina, las tasas de eventos hipoglucémicos menores fueron de 0.034 y 0.115 eventos por sujetos-año, respectivamente.

Reacciones adversas gastrointestinales

La mayoría de episodios de náuseas fueron leves a moderados, transitorios y en muy pocos casos provocaron la suspensión del tratamiento

Se notificó al menos un episodio de náuseas en el 20.7% de los pacientes tratados con Victoza® en combinación con metformina y en el 9.1% en combinación con una sulfonilurea. Se notificó al menos un episodio de diarrea en el 12.6% de los pacientes tratados con Victoza® en combinación con metformina y en el 7.9% en combinación con una sulfonilurea.

La incidencia de retiro por reacciones adversas fue del 7.8% para los pacientes tratados con Victoza® y del 3.4% para los pacientes tratados con el comparador en los estudios clínicos controlados a largo plazo (26 semanas o más). Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron el retiro en los pacientes tratados con Victoza® fueron náuseas (2.8% de pacientes) y vómito (1.5%).

Los pacientes >70 años pueden experimentar más efectos gastrointestinales al recibir el tratamiento con Victoza®. Los pacientes con insuficiencia renal leve y moderada (aclaramiento de creatinina 60–90 ml/min y 30–59 ml/min, respectivamente) pueden experimentar más efectos gastrointestinales al recibir tratamiento con Victoza®.

Colelitiasis y colecistitis:

Se han informado pocos casos de colestiasis (0.4%) y colecistitis (0.1%) en estudios clínicos en fase 3a controlados, con Victoza®. En el estudio LEADER®, la frecuencia de colestiasis y colecistitis fue de 1.5% y 1.1% para liraglutida, y de 1.1% y 0.7% para placebo, respectivamente

Reacciones en el sitio de la inyección

Se han notificado reacciones en el sitio de inyección en aproximadamente 2% de los pacientes tratados con Victoza® en estudios clínicos controlados a largo plazo (26 semanas o más). La mayoría de estas reacciones fueron leves.

Pancreatitis

Se han notificado pocos casos de pancreatitis aguda (<0.2%) de durante los estudios clínicos fase 3 a largo plazo, controlados, con Victoza®. La pancreatitis también fue notificada en el uso comercializado. En el estudio LEADER®, la frecuencia de pancreatitis aguda confirmada por adjudicación fue de 0.4% para liraglutida y de 0.5% para placebo, respectivamente

Reacciones alérgicas

Se han notificado algunas reacciones alérgicas, incluidos la urticaria, el sarpullido y el prurito, en el uso comercializado de Victoza®.

Se han informado pocos casos de reacciones anafilácticas con síntomas adicionales, como hipotensión, palpitaciones, disnea y edema en el uso comercializado de Victoza®.

Interacciones: Evaluación in vitro de interacciones medicamentosas

Victoza® ha demostrado un muy bajo potencial de estar implicado en interacciones farmacocinéticas con otras sustancias activas relacionadas con el citocromo P450 (CYP) y la unión a proteínas plasmáticas.

Evaluación in vivo de interacciones medicamentosas

El leve retraso del vaciamiento gástrico con Victoza® puede influenciar en la absorción de medicamentos orales administrados de manera concomitante. Los estudios de interacción no demostraron un retraso clínicamente significativo en la absorción, y por consiguiente, no se requiere un ajuste de dosis. Pocos pacientes bajo tratamiento con Victoza® notificaron al menos un episodio de diarrea grave. La diarrea puede afectar la absorción de medicamentos de administración oral concomitante.

Warfarina y otros derivados cumarínicos

No se han realizado estudios de interacciones. No se puede excluir una interacción clínicamente significativa con sustancias activas con escasa solubilidad o con un índice terapéutico estrecho, como la warfarina. AI

iniciar el tratamiento con Victoza® en pacientes que reciben warfarina u otros derivados cumarínicos, se recomienda un control más frecuente de la Razón Internacional Normalizada (RIN).

Paracetamol (acetaminofén)

Victoza® no modificó la exposición general del paracetamol tras la administración de una única dosis de 1000 mg. La $C_{máx}$ de paracetamol disminuyó un 31% y la mediana de $t_{máx}$ se retrasó hasta por 15 min. No es necesario un ajuste de dosis para el uso concomitante del paracetamol.

Atorvastatina

Victoza® no modificó la exposición general de la atorvastatina a un grado clínicamente significativo tras la administración de dosis única de 40 mg de atorvastatina. Por consiguiente, no es necesario el ajuste de dosis de atorvastatina cuando se administra Victoza®. La $C_{máx}$ de atorvastatina disminuyó un 38% y la mediana de $t_{máx}$ se retrasó de 1 a 3 horas con Victoza®.

Griseofulvina

Victoza® no modificó la exposición general de la griseofulvina tras la administración de una dosis única de 500 mg de griseofulvina. La $C_{máx}$ de griseofulvina aumentó por un 37% mientras que la mediana de $t_{máx}$ permaneció inalterado. No es necesario un ajuste de dosis de griseofulvina y otros componentes de baja solubilidad y alta permeabilidad.

Digoxina

La administración de una dosis única de 1 mg de digoxina con Victoza® resultó en una reducción del ABC de digoxina por un 16%; la C_{max} disminuyó un 31%. La mediana de tiempo de la digoxina para alcanzar la concentración máxima (t_{max}) se retrasó de 1 a 1.5 horas. No se necesitó un ajuste de dosis de digoxina con base en estos resultados.

Lisinopril

La administración de una dosis única de 20 mg de lisinopril con Victoza® resultó en una reducción del ABC de lisinopril por un 15%; la C_{max} disminuyó un 27%. La mediana de $t_{máx}$ de lisinopril se retrasó de 6 a 8 horas con Victoza®. No se necesita un ajuste de dosis de lisinopril con base en estos resultados.

Anticonceptivos orales

Victoza® disminuyó la $C_{máx}$ de etinilestradiol y levonorgestrel por un 12% y un 13%, respectivamente tras la administración de una dosis única de un producto anticonceptivo oral. El $T_{máx}$ se retrasó 1,5 horas con Victoza® para ambos componentes. No se observó un efecto clínicamente significativo en la exposición general de etinilestradiol o levonorgestrel. Por tanto, se prevé que el efecto anticonceptivo no se ve afectado cuando se coadministra con Victoza®.

Insulina

No se observaron interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas entre Victoza® y la insulina detemir cuando se administra una dosis única de insulina detemir 0.5 U/kg con Victoza® 1.8 mg en estado de equilibrio en pacientes con diabetes tipo 2.

Vía de administración: SC- Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

A fin de mejorar la tolerabilidad gastrointestinal, la dosis inicial de Victoza® es 0.6 mg una vez al día. Luego de por lo menos una semana, la dosis debe aumentar a 1.2 mg. Se espera que algunos pacientes se beneficien de un aumento en la dosis de 1.2 mg a 1.8 mg; así, en función de la respuesta clínica, al menos una semana después, se puede aumentar la dosis a 1.8 mg para lograr un mejor control glucémico. No se recomiendan dosis diarias superiores a 1.8 mg.

Victoza® puede ser adicionado a un tratamiento existente con metformina o a un tratamiento combinado con metformina y una tiazolidinediona. Las dosis de metformina y tiazolidinediona pueden permanecer inalteradas.

Victoza® puede ser adicionado a un tratamiento existente con una sulfonilurea o a un tratamiento combinado con metformina y una sulfonilurea o insulina. Cuando se adiciona Victoza® a un tratamiento con una sulfonilurea o insulina, se debe considerar la reducción de la dosis de sulfonilurea o insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia.

No es necesario realizar un auto-monitoreo de la glucosa plasmática para ajustar la dosis de Victoza®. Sin embargo, al iniciar el tratamiento con

Victoza® en combinación con una sulfonilurea o una insulina, el monitoreo de la glucosa plasmática puede ser necesario para ajustar la dosis de la sulfonilurea o de la insulina.

Poblaciones especiales

Adultos mayores (≥65 años)

No se requiere un ajuste de dosis en función de la edad.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa. No existe experiencia terapéutica en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal y por consiguiente Victoza® no se recomienda para estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática

Niños y adolescentes

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Victoza® en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.3.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto al presente concepto.

3.2.3.3 OCTAGAM® 10%

Expediente : 20024145
Radicado : 2016182373 / 2017101070
Fecha : 18/07/2017
Interesado : Vitalchem Laboratories de Colombia S.A.

Composición: Proteína de los cuales un porcentaje igual o mayor al 95% es inmunoglobulina humana g

Forma farmacéutica: Solución para Infusión

Indicaciones:

Síndrome de inmunodeficiencia primaria tales como:

- Agamaglobulinemia e hipogamaglobulinemia congénitas
- Inmunodeficiencia variable común
- Inmunodeficiencias combinadas severas
- Síndrome de Wiskott Aldrich
- Mieloma o leucemia linfática crónica con hipogamaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes.
- Niños con sida congénito que han tenido repetitivas infecciones bacterianas

Efectos inmunomodulatorio:

- Púrpura trombocitopénica idiopática en adultos o niños con alto riesgo de sangría o antes de una cirugía para corregir el recuento de las plaquetas. Síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Kawasaki, trasplante de médula ósea alogénica.
- Polirradiculopatía desmielinizante crónica inflamatoria (PDCI)
- Esclerosis múltiple de recaída-remisión posparto (RRMS)

Contraindicaciones: Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana). Pacientes con deficiencia de IgA (< 0.05g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti IgA.

Precauciones y advertencias:

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana.

Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IGIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a que se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus.

Desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Precauciones especiales:

Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IGIV, incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar
- Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:
 - Antecedentes de aterosclerosis,
 - Múltiples factores de riesgo cardiovascular,
 - Edad avanzada,
 - Disminución en el gasto cardiaco,
 - Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas.
 - Trastornos de hipercoagulación, Períodos prolongados de inmovilización,
 - Obesidad
- Diabetes mellitus
- Trastorno trombofílico adquirido o congénito

- Antecedentes de enfermedad vascular, Antecedentes de eventos tromboticos o tromboembolicos.

- estrógenos

- Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IGIV, especialmente con productos que contienen sacarosa

Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda

- Nefropatía tubular proximal

- Nefrosis osmótica

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

- Insuficiencia renal pre-existente

- Diabetes mellitus,

- Hipovolemia,

- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes

- Pacientes mayores de 65 años,

- Sepsia

- Paraproteinemia.

- Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IGIV.

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IGIV. La suspensión del tratamiento con IGIV dio como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas. El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IGIV.

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm³, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dL.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IGIV a altas dosis (2 g/kg).

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IGIV. Los productos de IGIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento en vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión. Se debe realizar una prueba de

sensibilidad (con 0.5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis. En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse velocidad de infusión o suspender tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos de Asa.

En los pacientes con diabetes mellitus se requerirá una dilución mayor o incluso el uso de dextrosa al 5 %.

Embarazo y lactancia:

No se cuenta con información suficiente en mujeres en embarazo o en madres lactantes. Se ha comprobado que los productos de IGIV administrados a las madres atraviesan la placenta, en mayor grado durante las últimas doce semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual.

Existe riesgo de la caída de la presión arterial, reacción alérgica o shock anafiláctico. En el caso de presentarse debe suspenderse el tratamiento e iniciar tratamiento establecido.

Población pediátrica

No existen riesgos pediátricos específicos relacionados con ninguno de los anteriores efectos adversos. Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles a la sobrecarga de volumen.

Interferencia con exámenes de laboratorio:

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. Hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, por ej. A, B, D, puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. el test de antiglobulina (test de Coombs).

Se pueden presentar hiperproteinemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IGIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que esté asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de

suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Efectos en la capacidad de conducir un vehículo y manejar máquinas

En la actualidad no se cuenta con información sobre los efectos de la administración de inmunoglobulina humana IV en la capacidad de conducir o manejar automóviles o maquinaria pesada.

Reacciones adversas:

En general, pueden ocurrir ocasionalmente diversas reacciones alérgicas y de hipersensibilidad y dolor de cabeza, escalofríos, dolor de espalda, dolor de pecho, fiebre, reacciones cutáneas, vomito, artralgia, baja presión sanguínea y náuseas. Las reacciones a las inmunoglobulinas intravenosas tienden a estar relacionadas con la dosis y tasa de infusión.

Codificado MedDRA 8.1	Común $\geq 1\%$ - $< 10\%$	Inusual $\geq 0.1\%$ $< 1\%$	- Muy raro $< 0.01\%$
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático			Leucopenia; anemia
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad		Hipersensibilidad Shock anafiláctico; reacción anafiláctica; reacción anafilactoide; edema anquioneurótico; edema facial
Trastornos psiquiátricos			Agitación
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza		Accidente cerebro-vascular;

			meningitis asépticas; migraña; mareos parestesia
Trastornos cardiacos			Infarto del miocardio; taquicardia; palpitaciones; cianosis
Trastornos vasculares			Trombosis; falla circulatoria periférica; hipotensión; hipertensión
Trastornos respiratorios, mediastinales			Falla respiratoria; embolia torácicos y pulmonar; edema pulmonar; broncoespasmo; disnea; tos
Trastornos gastrointestinales	Nauseas		Vómito, diarrea, dolor abdominal
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos		Eczemas	Urticaria; sarpullido; sarpullido eritematoso; dermatitis; prurito; alopecia
Trastornos del tejido musculo- esquelético y conectivo		Dolor de espalda	Artralgia; mialgia
Trastornos renales y urinarios			Falla renal aguda
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Fiebre; fatiga; reacción en el sitio de inyección	Escalofríos; dolor de pecho	Calores; rubor; hiperhidrosis; malestar
Investigaciones			Aumento de enzimas hepáticas: falso positivo de glucosa en sangre

Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan los efectos indeseables en orden de gravedad decreciente.

Interacciones: Interacciones con otros medicamentos y otras formas de Interacción.

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis y régimen de dosificación depende de la indicación.

En la terapia sustitutiva la dosificación puede ser individualizada para cada paciente dependiendo de la respuesta farmacocinética y clínica.

Se brindan como pauta los siguientes regímenes de dosificación:

Terapia sustitutiva en síndromes de inmunodeficiencia primaria

- El régimen de dosificación debe lograr un nivel de depresión de IgG (medida antes de la siguiente infusión) de al menos 4-6 g/l. Se requieren tres a seis meses después del inicio de la terapia para que haya equilibrio. La dosis inicial recomendada es 0.4-0.8 g/kg, seguido de al menos 0.2 g/kg cada tres semanas.

- La dosis requerida para lograr un nivel de depresión de 6 g/l es del orden de 0.2-0.8 g/kg/mes.

- El intervalo de dosis cuando se ha logrado el estado estable varía de 2 a 4 semanas.

- Se deben medir los niveles de depresión con el fin de ajustar la dosis y el intervalo de las dosis.

Terapia sustitutiva en mieloma o leucemia linfática crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes; terapia sustitutiva en niños con SIDA e infecciones recurrentes

- La dosis recomendada es 0.2-0.4 g/kg cada tres o cuatro semanas.

Purpura trombocitopénica idiopática

- Para el tratamiento de un episodio agudo, 0.8-1 g/kg en el día uno, que se puede repetir una vez en el lapso de 3 días, o 0.4 g/kg diariamente por dos a cinco días.

- El tratamiento se puede repetir si hay recaída.

Síndrome de Guillain Barre:

- 0.4 g/kg/día a por 3 a 7 días. La experiencia en niños es reducida.

Enfermedad de Kawasaki

- Se deben administrar 1.6-2 g/kg en dosis divididas en dos a cinco días o 2 g/kg como dosis única. Los pacientes deben recibir tratamiento concomitante con ácido

acetilsalicílico.

Trasplante de medula ósea alogénica

- El tratamiento de inmunoglobulina humana normal puede usarse como parte del régimen de acondicionamiento y después del trasplante. Para el tratamiento de infecciones y profilaxis de enfermedad de injerto contra huésped, la dosis se ajusta individualmente.
- La dosis de inicio normalmente es de 0.5 g/kg/semana, iniciando siete días antes del trasplante y por hasta tres meses después de este.
- En caso de falta persistente de producción de anticuerpos, se recomienda la dosis de 0.5 g/kg/mes hasta que el nivel de anticuerpos regrese a la normalidad.

Las recomendaciones de dosis se resumen en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de inyección
Terapia sustitutiva en inmunodeficiencia primaria	- Dosis inicial: 0.4 – 0.8 g/kg - En adelante: 0.2 – 0.8 g/kg	Cada 2-4 semanas para obtener nivel de depresión IgG de al menos 4-6 g/l
Terapia sustitutiva en inmunodeficiencia secundaria	0.2-0.4 g/kg	Cada 3-4 semanas para obtener nivel de al menos 4-6 g/l
Niños con SIDA	0.2-0.4 g/kg	Cada 3-4 semanas
Inmunomodulación: Púrpura trombocitopénica idiopática	0.8-1 g/kg o 0.4 g/kg/día	El día 1, posiblemente repetir una vez en el lapso de 3 días Por 2-5 días
Síndrome de Guillain Barre	0.4 g/kg/día	Por 3-7 días
Síndrome de Kawasaki	1.6-2 g/kg o 2 g/kg	En varias dosis por 2-5 días en asocio con ácido acetilsalicílico En una dosis en asocio con ácido acetilsalicílico
Trasplante de medula ósea alogénica: - Tratamiento de infecciones y profilaxis de enfermedad injerto contra huésped - Falta persistente de producción de anticuerpos	0.5 g/kg 0.5 g/kg	Cada semana del día -7 hasta 3 meses después del trasplante Cada mes hasta que los niveles de IgG retornen a la normalidad

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al

Auto No. 2017006425 emitido mediante Acta No. 08 de 2017, numeral 3.1.3.1 con e fin de continuar con 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 01.2017

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 08 de 2017, numeral 3.1.3.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Proteína de los cuales un porcentaje igual o mayor al 95% es inmunoglobulina humana g

Forma farmacéutica: Solución para Infusión

Indicaciones:

Síndrome de inmunodeficiencia primaria tales como:

- Agamaglobulinemia e hipogamaglobulinemia congénitas
- Inmunodeficiencia variable común
- Inmunodeficiencias combinadas severas
- Síndrome de Wiskott Aldrich
- Mieloma o leucemia linfática crónica con hipogamaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes.
- Niños con sida congénito que han tenido repetitivas infecciones bacterianas

Efectos inmunomodulatorio:

- Púrpura trombocitopénica idiopática en adultos o niños con alto riesgo de sangría o antes de una cirugía para corregir el recuento de las plaquetas. Síndrome de Guillain-barre, enfermedad de Kawasaki, trasplante de medula ósea alogénica.
- Polirradiculopatía desmielinizante crónica inflamatoria (PDCI)
- Esclerosis múltiple de recaída-remisión posparto (RRMS)

Contraindicaciones: Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana). Pacientes con deficiencia de IgA (< 0.05g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti IgA.

Precauciones y advertencias:

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana.

Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IGIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a que se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt- Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus.

Desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las

inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Precauciones especiales:

Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IGIV, incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar
- Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:
 - Antecedentes de aterosclerosis,
 - Múltiples factores de riesgo cardiovascular,
 - Edad avanzada,
 - Disminución en el gasto cardiaco,
 - Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas.
 - Trastornos de hipercoagulación, Períodos prolongados de inmovilización,
 - Obesidad
 - Diabetes mellitus,
 - Trastorno trombofílico adquirido o congénito
 - Antecedentes de enfermedad vascular, Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos.
- estrógenos

- Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IGIV, especialmente con productos que contienen sacarosa

Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal
- Nefrosis osmótica

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

- Insuficiencia renal pre-existente
- Diabetes mellitus,

Hipovolemia,
Medicamentos nefrotóxicos concomitantes

- Pacientes mayores de 65 años,
- Sepsia
- Paraproteinemia.
- Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IGIV.

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IGIV. La suspensión del tratamiento con IGIV dio como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas. El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IGIV.

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm³, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dL.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IGIV a altas dosis (2 g/kg).

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IGIV. Los productos de IGIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión. Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0.5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse velocidad de infusión o suspender tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos de Asa.

En los pacientes con diabetes mellitus se requerirá una dilución mayor o incluso el uso de dextrosa al 5 %.

Embarazo y lactancia:

No se cuenta con información suficiente en mujeres en embarazo o en madres lactantes. Se ha comprobado que los productos de IGIV

administrados a las madres atraviesan la placenta, en mayor grado durante las últimas doce semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual.

Existe riesgo de la caída de la presión arterial, reacción alérgica o shock anafiláctico. En el caso de presentarse debe suspenderse el tratamiento e iniciar tratamiento establecido.

Población pediátrica

No existen riesgos pediátricos específicos relacionados con ninguno de los anteriores efectos adversos. Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles a la sobrecarga de volumen.

Interferencia con exámenes de laboratorio:

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. Hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, por ej. A, B, D, puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. el test de antiglobulina (test de Coombs).

Se pueden presentar hiperproteïnemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IGIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que esté asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Efectos en la capacidad de conducir un vehículo y manejar máquinas

En la actualidad no se cuenta con información sobre los efectos de la administración de inmunoglobulina humana IV en la capacidad de conducir o manejar automóviles o maquinaria pesada.

Reacciones adversas:

En general, pueden ocurrir ocasionalmente diversas reacciones alérgicas y de hipersensibilidad y dolor de cabeza, escalofríos, dolor de espalda, dolor

de pecho, fiebre, reacciones cutáneas, vomito, artralgia, baja presión sanguínea y náuseas. Las reacciones a las inmunoglobulinas intravenosas tienden a estar relacionadas con la dosis y tasa de infusión.

Codificado MedDRA 8.1	Común $\geq 1\%$ - $< 10\%$	Inusual $\geq 0.1\%$ - $< 1\%$	Muy raro $< 0.01\%$
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático			Leucopenia; anemia
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad		Hipersensibilidad Shock anafiláctico; reacción anafiláctica; reacción anafilactoide; edema anqioneurótico; edema facial
Trastornos psiquiátricos			Agitación
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza		Accidente cerebro-vascular;

			meningitis asépticas; migraña; mareos parestesia
Trastornos cardiacos			Infarto del miocardio; taquicardia; palpitaciones; cianosis
Trastornos vasculares			Trombosis; falla circulatoria periférica; hipotensión; hipertensión
Trastornos respiratorios, mediastinales			Falla respiratoria; embolia torácicos y pulmonar; edema pulmonar; broncoespasmo; disnea; tos
Trastornos gastrointestinales	Nauseas		Vómito, diarrea, dolor abdominal
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos		Eczemas	Urticaria; sarpullido; sarpullido eritematoso; dermatitis; prurito; alopecia
Trastornos del tejido musculo- esquelético y conectivo		Dolor de espalda	Artralgia; mialgia
Trastornos renales y urinarios			Falla renal aguda
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Fiebre; fatiga; reacción en el sitio de inyección	Escalofríos; dolor de pecho	Calores; rubor; hiperhidrosis; malestar
Investigaciones			Aumento de enzimas hepáticas: falso positivo de glucosa en sangre

Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan los efectos indeseables en orden de gravedad decreciente.

Interacciones: Interacciones con otros medicamentos y otras formas de Interacción.

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis y régimen de dosificación depende de la indicación.

En la terapia sustitutiva la dosificación puede ser individualizada para cada paciente dependiendo de la respuesta farmacocinética y clínica.

Se brindan como pauta los siguientes regímenes de dosificación:

Terapia sustitutiva en síndromes de inmunodeficiencia primaria

- El régimen de dosificación debe lograr un nivel de depresión de IgG (medida antes de la siguiente infusión) de al menos 4-6 g/l. Se requieren tres a seis meses después del inicio de la terapia para que haya equilibrio. La dosis inicial recomendada es 0.4-0.8 g/kg, seguido de al menos 0.2 g/kg cada tres semanas.

- La dosis requerida para lograr un nivel de depresión de 6 g/l es del orden de 0.2-0.8 g/kg/mes.

- El intervalo de dosis cuando se ha logrado el estado estable varía de 2 a 4 semanas.

- Se deben medir los niveles de depresión con el fin de ajustar la dosis y el intervalo de las dosis.

Terapia sustitutiva en mieloma o leucemia linfática crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes; terapia sustitutiva en niños con SIDA e infecciones recurrentes

- La dosis recomendada es 0.2-0.4 g/kg cada tres o cuatro semanas.

Purpura trombocitopénica idiopática

- Para el tratamiento de un episodio agudo, 0.8-1 g/kg en el día uno, que se puede repetir una vez en el lapso de 3 días, o 0.4 g/kg diariamente por dos a cinco días.

- El tratamiento se puede repetir si hay recaída.

Síndrome de Guillain Barre:

- 0.4 g/kg/día a por 3 a 7 días. La experiencia en niños es reducida.

Enfermedad de Kawasaki

- Se deben administrar 1.6-2 g/kg en dosis divididas en dos a cinco días o 2 g/kg como dosis única. Los pacientes deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Trasplante de medula ósea alogénica

- El tratamiento de inmunoglobulina humana normal puede usarse como parte del régimen de acondicionamiento y después del trasplante. Para el tratamiento de infecciones y profilaxis de enfermedad de injerto contra huésped, la dosis se ajusta individualmente.

- La dosis de inicio normalmente es de 0.5 g/kg/semana, iniciando siete días antes del trasplante y por hasta tres meses después de este.

- En caso de falta persistente de producción de anticuerpos, se recomienda la dosis de 0.5 g/kg/mes hasta que el nivel de anticuerpos regrese a la normalidad.

Las recomendaciones de dosis se resumen en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de inyección
Terapia sustitutiva en inmunodeficiencia primaria	- Dosis inicial: 0.4 – 0.8 g/kg - En adelante: 0.2 – 0.8 g/kg	Cada 2-4 semanas para obtener nivel de depresión IgG de al menos 4-6 g/l
Terapia sustitutiva en inmunodeficiencia secundaria	0.2-0.4 g/kg	Cada 3-4 semanas para obtener nivel de al menos 4-6 g/l
Niños con SIDA	0.2-0.4 g/kg	Cada 3-4 semanas
Inmunomodulación: Purpura trombocitopénica idiopática	0.8-1 g/kg 0.4 g/kg/día	El día 1, posiblemente repetir una vez en el lapso de 3 días Por 2-5 días
Síndrome de Guillain Barre	0.4 g/kg/día	Por 3-7 días
Síndrome de Kawasaki	1.6-2 g/kg 0 2 g/kg	En varias dosis por 2-5 días en asocio con ácido acetilsalicílico En una dosis en asocio con ácido acetilsalicílico
Trasplante de medula ósea alogénica: - Tratamiento de infecciones y profilaxis de enfermedad injerto contra huésped - Falta persistente de producción de anticuerpos	0.5 g/kg 0.5 g/kg	Cada semana del día -7 hasta 3 meses después del trasplante Cada mes hasta que los niveles de IgG retornen a la normalidad

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 18.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 01.2017 allegado para el producto de la referencia.

3.2.3.4 ORENCIA® SOLUCIÓN INYECTABLE PARA ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA 125 mg/mL

Expediente : 20041743
Radicado : 2017103759
Fecha : 24/07/2017
Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 125mg de Abatacept

Forma farmacéutica: Solución Inyectable para Administración Subcutánea

Indicaciones:

1. Artritis Reumatoidea (AR) Temprana del Adulto

Orencia® está indicado para reducir signos y síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis reumatoidea temprana activa de grado moderado a severo que no han recibido previamente metotrexato (MTX). Orencia® puede usarse en combinación con metotrexato.

2. Artritis Reumatoidea del Adulto

ORENCIA® está indicado para reducir los signos y síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis reumatoidea activa de grado moderado a severo. Orencia puede usarse como monoterapia o concomitantemente con drogas modificadoras de la artritis reumatoidea (DMARDs) que no sean antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF).

3. Limitaciones Importantes de Uso

Orencia® no debe administrarse concomitantemente con antagonistas del TNF. No se recomienda administrar Orencia® concomitantemente con otros tratamientos biológicos de la artritis reumatoidea (AR), como la anakinra.

Contraindicaciones: No debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad demostrada a Orencia o alguno de sus componentes. No se recomienda el

tratamiento concomitante con Orencia y un antagonista del TNF. (Antagonistas del factor de Necrosis Tumoral)

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más serias fueron las infecciones serias y las malignidades.

Los eventos adversos que se informaron más comúnmente fueron cefalea, infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis y náuseas.

Las infecciones informadas con mayor frecuencia que dieron lugar a la interrupción de la dosis fueron infección del tracto respiratorio superior, bronquitis y herpes zoster. Las infecciones más frecuentes que dieron lugar a la suspensión del tratamiento fueron neumonía, infección localizada y bronquitis.

Los eventos agudos relacionados con la infusión clínicos (reacciones adversas producidas dentro de la hora posterior al comienzo de la infusión) reportados en los Estudios III, IV y V fueron más comunes entre los pacientes tratados con Orencia que entre los pacientes tratados con placebo (9% con Orencia, 6% con el placebo). Los eventos adversos informados con mayor frecuencia (1%-2%) fueron mareos, cefalea e hipertensión.

Los eventos agudos relacionados con la infusión que se informaron en $>0,1\%$ y $\leq 1\%$ de los pacientes tratados con Orencia fueron síntomas cardiopulmonares, tales como hipotensión, aumento de la presión arterial y disnea; otros síntomas fueron náuseas, rubefacción, urticaria, tos, hipersensibilidad, prurito, rash y sibilancia. La mayoría de estas reacciones fueron leves (68%) a moderadas (28%). Menos del 1% de los pacientes tratados con Orencia debieron suspender el tratamiento a causa de eventos agudos relacionados con la infusión. En los estudios clínicos controlados, 6 pacientes tratados con Orencia y 2 pacientes tratados con placebo suspendieron el tratamiento a causa de eventos agudos relacionados con la infusión.

En los ensayos clínicos realizados en 2688 pacientes adultos con AR tratados con Orencia por vía intravenosa, hubo dos casos ($<0,1\%$) de anafilaxis o reacciones anafilactoides. Otras reacciones potencialmente asociadas con hipersensibilidad al fármaco, tales como hipotensión, urticaria y disnea, se produjeron, cada una, en menos del 0,9% de los pacientes tratados con Orencia y generalmente ocurrieron dentro de las 24 horas posteriores a la infusión de Orencia.

En el Estudio V, hubo 37 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que recibieron tratamiento con Orencia y 17 pacientes con EPOC

tratados con placebo. Los pacientes con EPOC tratados con Orenzia desarrollaron eventos adversos con mayor frecuencia que los pacientes tratados con placebo (97% y 88%, respectivamente). Los trastornos respiratorios, entre los que se incluyen exacerbación de la EPOC, tos, roncus y disnea, fueron más frecuentes en los pacientes tratados con ORENCIA que en los pacientes tratados con placebo (43% y 24%, respectivamente). El porcentaje de eventos adversos serios fue mayor en los pacientes tratados con Orenzia que en los pacientes tratados con placebo (27% y 6% respectivamente), entre los que se incluyen exacerbación de la EPOC (3 de 37 pacientes [8%]) y neumonía (1 de 37 pacientes [3%])

Los eventos adversos que se observaron en el 3% o más de los pacientes y al menos con una frecuencia 1% mayor en los pacientes tratados con ORENCIA que participaron en los estudios controlados con placebo en AR fueron: Cefalea, Nasofaringitis, Mareos, Tos, Dolor de espalda, Hipertensión, Dispepsia, Infección urinaria, Rash y Dolor de extremidades.

Vasculitis (incluida vasculitis cutánea y vasculitis leucocitoclástica)

Interacciones:

Antagonistas del TNF

La administración concomitante de antagonistas del TNF y ORENCIA estuvo asociada con un aumento del riesgo de infecciones serias sin que aumentara significativamente la eficacia respecto del tratamiento sólo con antagonistas del TNF. El tratamiento concomitante con ORENCIA y antagonistas del TNF no está recomendado.

Otros Tratamientos Biológicos para la AR

La experiencia no es suficiente para evaluar la seguridad y la eficacia de ORENCIA administrado concomitantemente con otro tratamiento biológico para la AR, como la anakinra; por lo tanto, esta asociación no está recomendada.

Prueba de Glucosa en Sangre

Los productos farmacéuticos parenterales que contienen maltosa pueden interferir en las lecturas de los monitores de glucosa en sangre que usan tiras reactivas con glucosa deshidrogenasa pirroloquinolina quinona (GDH-PQQ). Los sistemas de monitoreo de glucosa basados en la GDH-PQQ pueden reaccionar con la maltosa presente en ORENCIA para administración intravenosa y, como resultado, dar lecturas falsas de nivel elevado de glucosa en sangre el día de la infusión. Se debe recomendar a los pacientes que requieren monitoreos de glucosa en sangre que cuando reciben ORENCIA por vía intravenosa, consideren la posibilidad de usar métodos que no reaccionen con la maltosa, como los métodos de análisis basados en la glucosa deshidrogenasa nicotina adenina dinucleótido (GDH-NAD), la glucosa oxidasa o la glucosa hexoquinasa.

Vía de administración: Infusión intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Grupo Etario: Adultos.

Dosificación:

Artritis Reumatoidea del Adulto:

Orencia 125 mg debe ser administrado mediante inyección subcutánea una vez a la semana y puede iniciarse con o sin una dosis de carga intravenosa. Para pacientes que inicien la terapia con una dosis de carga intravenosa, Orencia se debe iniciar con una infusión intravenosa única (según las categorías de peso corporal enumeradas en la Tabla 1), seguida por la primera inyección subcutánea de 125 mg administrada dentro del lapso de 1 día de la infusión intravenosa.

Los pacientes que pasen de la terapia intravenosa con Orencia a la administración subcutánea deben recibir la primera dosis subcutánea en lugar de la siguiente dosis intravenosa programada.

Tabla 1: Dosis de Orencia para Infusión Intravenosa en Pacientes con AR del Adulto

Peso Corporal del Paciente	Dosis	Número de Viales ^a
Menos de 60 kg	500 mg	2
De 60 a 100 kg	750 mg	3
Más de 100 kg	1000 mg	4

^a Cada vial de Orencia contiene 250 mg de abatacept para administración

Artritis Idiopática Juvenil:

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de Orencia por inyección subcutánea en pacientes de menos de 18 años de edad.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017103759
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017103759

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 certificar que el producto no ha tenido modificaciones en su composición y sus procesos de fabricación que pudieran afectar la seguridad y eficacia del producto.

Adicionalmente, la Sala considera que las las indicaciones para el producto de la referencia deben ser únicamente así:

Indicaciones:

Artritis reumatoide

Orencia, en combinación con metotrexato, está indicado para:

-el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES) incluyendo metotrexato (MTX) o un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa.

-el tratamiento de la enfermedad progresiva y con alta actividad en pacientes adultos con artritis reumatoide. Puede ser utilizado en monoterapia cuando el tratamiento con metotrexate es inadecuado

Se ha demostrado una reducción en la progresión del daño articular y una mejoría de la función física durante el tratamiento con abatacept en combinación con metotrexato.

Limitaciones Importantes de Uso

Orencia® no debe administrarse concomitantemente con antagonistas del TNF. No se recomienda administrar Orencia® concomitantemente con otros tratamientos biológicos de la artritis reumatoidea (AR), como la anakinra.

Así mismo, la Sala considera que el interesado en precauciones y advertencias debe incluir: "No debe ser administrado a pacientes con infecciones graves como sepsis, abscesos, tuberculosis e infecciones oportunistas".

Finalmente, el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.2.3.5 MENOPUR® 600 UI

Expediente : 20030087
Radicado : 2017116997
Fecha : 16/08/2017
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada vial contiene Menotropina Hp equivalente a LH actividad 600 UI y FSH actividad 600 UI

Forma farmacéutica: Polvo Estéril para Reconstituir a Solución Inyectable

Indicaciones: Menopur está indicado en el tratamiento de la infertilidad en las siguientes situaciones clínicas:

Anovulación, incluyendo la enfermedad del ovario poliquístico (PCOD), en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.

Hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de folículos múltiples para técnicas de reproducción asistida (ART) (por ejemplo, fertilización in vitro/transferencia de embriones (IVF/ET), transferencia intratubárica de gametos (GIFT) e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)).

Estimulación del desarrollo folicular en mujeres con hipogonadismo hipogonadotrópico

Contraindicaciones: Menopur está contraindicado en mujeres que presentan:

- Tumores hipofisarios o hipotalámicos
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario
- Embarazo y lactancia
- Hemorragia ginecológica de etiología desconocida
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Quistes ováricos o aumento del tamaño de los ovarios que no se deban a la enfermedad de ovario poliquístico.

En las siguientes situaciones es improbable que el tratamiento tenga un resultado favorable y, por lo tanto, no debe administrarse Menopur:

- Insuficiencia ovárica primaria
- Malformación de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo
- Miomas uterinos incompatibles con el embarazo

Precauciones y advertencias:

Advertencias especiales y precauciones para su uso

Menopur es una potente sustancia gonadotrópica que es capaz de causar reacciones adversas de leves a severas y debe ser utilizado solamente por médicos profundamente familiarizados con los desórdenes de la fertilidad y su manejo.

El tratamiento con gonadotropinas requiere cierto compromiso del tiempo de médicos y profesionales del cuidado de la salud de respaldo, así como llamados para monitorear de manera regular la respuesta ovárica mediante ultrasonido, solo o en combinación con la medición de los niveles de estradiol sérico. La respuesta a la administración de gonadotropinas presenta una considerable variabilidad inter-individual, con escasa respuesta a la gonadotropina en algunas pacientes. Debe utilizarse la dosis mínima efectiva en relación al objetivo del tratamiento.

La primera inyección de Menopur debe realizarse bajo supervisión médica directa.

Antes del inicio del tratamiento, la infertilidad de la pareja debe ser evaluada de manera apropiada y se valorarán las contraindicaciones putativas para un embarazo. En particular, las pacientes deben evaluarse con respecto a hipotiroidismo, insuficiencia adrenocortical, hiperprolactinemia y tumores hipofisarios o hipotalámicos y debe administrarse el tratamiento específico apropiado.

Las pacientes que se sometan a estimulación del crecimiento folicular, ya sea en el marco de un tratamiento para infertilidad anovulatoria o para procedimientos por ART pueden experimentar aumento del tamaño de los ovarios o pueden desarrollar hiperestimulación. La adherencia a la dosis y régimen de administración de MENOPUR, así como un cuidadoso monitoreo del tratamiento, minimizarán la incidencia de dichos eventos. La interpretación exacta de los índices de desarrollo y maduración folicular requiere de un médico que tenga experiencia en la interpretación de los estudios relevantes.

Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (OHSS)

El OHSS es un evento médico distinto del aumento no complicado del tamaño de los ovarios. El OHSS es un síndrome que se manifiesta con grados crecientes de severidad.

Incluye un marcado aumento del tamaño de los ovarios, altos niveles séricos de esteroides sexuales y aumento de la permeabilidad vascular lo cual puede resultar en la acumulación de fluidos en las cavidades peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

En casos severos de OHSS pueden observarse los siguientes síntomas: dolor abdominal, distensión abdominal, aumento severo del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio hidroelectrolítico, ascitis, hemoperitoneo, efusiones pleurales, hidrotórax, distrés pulmonar agudo y eventos tromboembólicos.

En sí misma, una respuesta ovárica excesiva a las gonadotropinas no se convierte en un OHSS a no ser que se administre la hCG para provocar la ovulación. Por lo tanto, en caso de hiperestimulación ovárica es prudente cancelar la administración de hCG y recomendar a la paciente que se abstenga de tener relaciones sexuales o que utilice un método contraceptivo de barrera durante al menos 4 días. El OHSS puede progresar rápidamente (entre 24 horas hasta varios días) hasta convertirse en un evento médico serio; por lo tanto, debe realizarse el seguimiento de las pacientes durante al menos 2 semanas después de la administración de hCG.

La adherencia a la dosis y régimen de administración de Menopur recomendados y el monitoreo del tratamiento minimizará la incidencia de hiperestimulación ovárica y embarazo múltiple. En el marco de las ART, la aspiración de todos los folículos antes de la ovulación puede reducir la ocurrencia de hiperestimulación.

El OHSS puede volverse más severo y prolongado si se produce el embarazo. Con mayor frecuencia, el OHSS se produce después de que se ha descontinuado el tratamiento hormonal y alcanza su máxima severidad a los 7 - 10 días de concluido el tratamiento. Usualmente, el OHSS se resuelve de manera espontánea con el inicio de la menstruación.

De producirse un OHSS severo, debe suspenderse el tratamiento con gonadotropinas si aún continúa, la paciente debe hospitalizarse y debe iniciarse el tratamiento específico para el OHSS.

Este síndrome ocurre con una frecuencia más alta en pacientes con enfermedad del ovario poliquístico.

Embarazo Múltiple

El embarazo múltiple, especialmente aquél de alto orden, conlleva un riesgo incrementado de eventos adversos tanto maternos como perinatales.

La incidencia de embarazos múltiples en pacientes a las que se les realizó inducción de la ovulación es mayor comparada con las de concepción natural. La

mayoría de los embarazos múltiples son de dos fetos. Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple se recomienda el cuidadoso monitoreo de la respuesta ovárica.

El riesgo de embarazos múltiples en pacientes a las que se les realizan ART se relaciona con el número de embriones transferidos, con su calidad y con la edad de la paciente.

Se debe informar a la paciente sobre el potencial riesgo de embarazos múltiples antes de iniciar el tratamiento.

Pérdida del embarazo

La incidencia de interrupción del embarazo por pérdida o aborto en pacientes a las que se les realizó estimulación del crecimiento folicular para procedimientos por ART es mayor que en la población normal.

Embarazo ectópico

Las mujeres con antecedentes de enfermedad tubérgica presentan riesgo de embarazos ectópicos, ya sea que el embarazo se produzca por concepción espontánea o con un tratamiento de fertilidad. La prevalencia de embarazo ectópico reportada después de FIV es del 2 % al 5 %, en comparación con un 1 % al 1.5 % reportado para la población en general.

Neoplasias del sistema reproductivo

Ha habido reportes de neoplasias del ovario y del sistema reproductor, tanto benignas como malignas, en mujeres que han recibido múltiples regímenes con varios fármacos durante tratamientos de fertilidad. Aún no se ha establecido si el tratamiento con gonadotropinas incrementa la línea base del riesgo de estos tumores en las mujeres infértiles.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas luego de ART puede ser ligeramente mayor que después de una concepción espontánea. Se piensa que esto se debe a las diferencias en las características parentales (por ejemplo: edad materna, características del esperma) y a los embarazos múltiples.

Eventos tromboembólicos

Las mujeres que presentan factores de riesgo para eventos tromboembólicos que son reconocidos en general, tales como antecedentes personales o familiares, obesidad severa (índice de masa corporal > 30 kg/m²) o trombofilia, tienen un riesgo incrementado de eventos tromboembólicos venosos o arteriales durante el tratamiento con gonadotropinas. En estas mujeres, deben valorarse los beneficios de la administración de gonadotropinas versus los potenciales riesgos. Sin

embargo, debe aclararse que el embarazo, en sí mismo, conlleva un riesgo incrementado de eventos tromboembólicos

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas farmacológicas (ADR) más frecuentemente reportadas durante el tratamiento con Menopur en los estudios clínicos son Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (OHSS), cefaleas, dolor abdominal, distensión abdominal y dolor en el sitio de inyección. Ninguna de estas ADRs han sido reportadas con una tasa de incidencia mayor a 5%.

La tabla muestra las principales ADRs en mujeres tratadas con Menopur en los estudios clínicos, distribuidas por clases de sistema de órganos (SOCs) y frecuencia. Además, las reacciones adversas farmacológicas observadas durante la experiencia postcomercialización se mencionan con frecuencia desconocida.

<u>Clase de Sistema de Órganos</u>	<u>Común</u> (> 1/100 a < 1/10)	<u>Poco común</u> (>1/1,000 a <1/100)	<u>Rara</u> (>1/10,000 a >1/1,000)	<u>Desconocida</u>
Trastornos oculares				Trastornos visuales ^a
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, Distensión abdominal, Náuseas	Vómito Malestar abdominal, Diarrea		
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Reacciones en el sitio de Inyección ^b	Fatiga		Pirexia, Malestar
Trastornos del sistema inmune				Reacciones de Hipersensibilidad ^c
Investigaciones				Aumento de peso

Trastornos del tejido conectivo y musculoesqueléticos				Dolor musculoesquelético ^d
Desórdenes del sistema nervioso	Cefaleas	Mareo		
Desórdenes del sistema reproductivo	OHSSe, Dolor pélvico ^f	Quiste ovárico, Molestias en los senos ^g		Torsión ovárica ^e
Trastornos del tejido subcutáneo y de la piel			Acné, Sarpullido	Prurito, Urticaria
Trastornos vasculares		Sofocos		Tromboembolismo ^e

^a Durante el tiempo de post-comercialización se han reportado casos individuales de trastornos visuales como: amaurosis temporal, diplopía, midriasis, escotoma, fotopsia, flotadores vítreos, visión borrosa y dificultades para ver.

^b La reacción en el sitio de inyección reportada con mayor frecuencia es el dolor en el sitio de inyección.

^c En raras ocasiones se han reportado casos de reacciones alérgicas localizadas o generalizadas, incluyendo reacción anafiláctica junto con los síntomas asociados.

^d El dolor musculoesquelético incluye artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello y dolor en las extremidades.

^e En ensayos clínicos con MENOPUR han sido reportados síntomas gastrointestinales asociados con OHSS tales como distensión abdominal y malestar, náusea, vómito, diarrea.

En casos severos de OHSS se han reportado como complicaciones raras: ascitis y acumulación de líquido pélvico, disnea, oliguria, eventos tromboembólicos y torsión ovárica.

El dolor pélvico incluye dolor de ovarios y dolor anexial del útero

⁸ Las molestias de los senos incluyen dolor de pecho, sensibilidad en el pecho, malestar en los senos, dolor en los pezones e hinchazón de los senos.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacción farmacológica en humanos con Menopur.

A pesar de que no se posee experiencia clínica controlada, se espera que el uso concomitante de Menopur con citrato de clomifeno pueda potenciar la respuesta folicular. Cuando se usa un agonista de la GnRH para la desensibilización pituitaria puede ser necesaria una dosis mayor de Menopur para alcanzar una respuesta folicular adecuada

Vía de administración: Menopur 600 UI está diseñado para inyectarse por vía subcutánea (S.C.) luego de su reconstitución con el solvente provisto debido a que la jeringa provista únicamente es para administración S.C.

El polvo debe reconstituirse previo a usarse. La solución reconstituida es para inyecciones múltiples y puede usarse hasta por 28 días.

General

Evitar la agitación vigorosa. La solución no debe ser utilizada si tuviese partículas o si no fuera límpida.

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Menopur debe ser iniciado bajo supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Posología

Los regímenes de dosificación que se describen más adelante son idénticos para la administración S.C. e I.M.

Existen grandes variaciones inter-individuales en cuanto a la respuesta ovárica frente a las gonadotropinas exógenas. Esto hace imposible establecer un esquema de dosificación uniforme. Por lo tanto, la dosis debe ajustarse de manera individual, dependiendo de la respuesta ovárica. Menopur puede administrarse solo o en combinación con un agonista o un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

Las recomendaciones sobre la dosificación y la duración del tratamiento pueden variar dependiendo del protocolo de tratamiento aplicable.

Mujeres con anovulación (incluyendo la enfermedad del ovario poliquístico, (PCOD):

El objetivo del tratamiento con MENOPUR consiste en lograr el desarrollo de un solo folículo de Graaf, a partir del cual se liberará el oocito después de la administración de la gonadotropina coriónica humana (hCG).

El tratamiento con Menopur debe iniciarse dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual.

La dosis inicial recomendada de Menopur es de 75 a 150 UI al día, la cual debe mantenerse durante al menos 7 días. Tomando como base el monitoreo clínico (el cual debe incluir ecografía de ovarios únicamente o en combinación con una medición de los niveles de estradiol) se realizarán ajustes de la dosis según la respuesta individual de la paciente.

Los ajustes de la dosis no deben realizarse a intervalos inferiores a los 7 días. El incremento de dosis que se recomienda para cada ajuste es de 37.5 UI y no debería exceder las 75 UI.

La dosis diaria máxima no debe ser de más de 225 UI. Si la paciente no ha respondido de manera adecuada luego de 4 semanas de tratamiento, debe abandonarse el ciclo y la paciente deberá volver a comenzar el tratamiento a partir de una dosis inicial más alta que la utilizada en el ciclo abandonado.

Al momento de obtenerse una respuesta óptima, se administrará una inyección individual de 5 000 a 10 000 UI de hCG (gonadotropina coriónica humana) 1 día después de la última inyección de Menopur. Se le recomienda a la paciente que tenga relaciones sexuales el día de la administración de la hCG y el día siguiente.

De manera alternativa, puede realizarse la inseminación intrauterina (IUI). Si se obtuviera una respuesta excesiva a Menopur, el tratamiento debe ser discontinuado y no debe administrarse la hCG; asimismo, la paciente deberá utilizar un método contraceptivo de barrera o deberá abstenerse de tener relaciones sexuales hasta que se haya iniciado el siguiente sangrado menstrual.

Mujeres bajo hiperestimulación ovárica controlada para el desarrollo de múltiples folículos para técnicas de reproducción asistida (ART):

En un protocolo donde se utiliza la regulación descendente con agonistas de la GnRH, el tratamiento con Menopur debe iniciarse aproximadamente 2 semanas

después del inicio del tratamiento con el agonista. En un protocolo utilizando regulación descendente con un antagonista de la GnRH, el tratamiento con Menopur debe iniciarse en el día 2 o 3 del ciclo menstrual. La dosis inicial recomendada para Menopur es de 150 - 225 UI al día, durante al menos los primeros 5 días de tratamiento. Basándose en el monitoreo clínico (incluyendo ecografía ovárica sola o combinada con la medición de los niveles de estradiol) deben ajustarse las dosis según la respuesta individual de cada paciente y cada ajuste no debe exceder las 150 UI. La dosis diaria máxima no debe ser mayor a las 450 UI y, en la mayoría de los casos, no se recomienda la administración durante más de 20 días.

Cuando se ha logrado obtener un buen número de folículos de tamaño apropiado, se debe administrar una inyección de 10 000 UI de hCG para inducir la maduración folicular final como preparación para la recuperación de oocitos. Después de la administración de hCG la paciente debe ser estrechamente monitoreada durante al menos 2 semanas. Si se obtuviera una respuesta excesiva a Menopur, el tratamiento debe ser discontinuado y no debe administrarse la hCG; asimismo, la paciente deberá utilizar un método contraceptivo de barrera o deberá abstenerse de tener relaciones sexuales hasta que se haya iniciado el siguiente sangrado menstrual.

Población pediátrica

En la población pediátrica no existe un uso relevante de Menopur

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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: 2009054254
- Información para prescribir Versión: Julio 2012

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 certificar que el producto no ha tenido modificaciones en su composición y sus procesos de fabricación que pudieran afectar la seguridad y eficacia del producto.

Expediente : 19989642
Radicado : 2017115731
Fecha : 15/08/2017
Interesado : Biospifar S.A.

Composición: Cada frasco ampolla con el polvo liofilizado contiene:

- 440UI de Factor II de coagulación entre 220-760 IU
- 300UI de Factor VII de coagulación entre 180-480 IU
- 500UI de Factor IX de coagulación
- 460UI de Factor X de coagulación entre 360-600 IU
- 370UI de Proteína C entre 140-620 IU
- 200UI de Proteína S entre 140-640 IU
- 250UI de Heparina (100-250 UI)

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Profilaxis, reposición perioperatoria y tratamiento de sangrados en pacientes con deficiencia adquirida o congénita de los factores de coagulación II, VII, IX y/o X.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes enumerados en la sección.
- Alergia conocida a la heparina o antecedentes de trombocitopenia inducida por la heparina.

Precauciones y advertencias: Se debe buscar el consejo de un especialista con experiencia en el manejo de los trastornos de la coagulación. En pacientes con déficit adquirido de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K (por ejemplo, como la inducida por el tratamiento con antagonistas de la vitamina K), Octaplex sólo debe utilizarse si es necesaria una corrección rápida de los niveles del complejo de protrombina, como en los sangrados mayores o cirugía de emergencia. En otros casos, la reducción de la dosis del antagonista de la vitamina K y/o la administración de vitamina K suele ser suficiente.

Los pacientes que reciben un antagonista de la vitamina K pueden tener un estado hipercoagulable subyacente y la infusión del concentrado del complejo de protrombina puede exacerbar esta situación.

En el déficit congénito de cualquiera de los factores dependientes de la vitamina K, se debe utilizar un producto del factor de coagulación específico cuando esté disponible.

Si se producen reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico, debe interrumpirse inmediatamente la infusión. En caso de shock, se debe implementar el tratamiento médico estándar para el shock.

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o del plasma humano se toman medidas estándar que incluyen: la selección de los donantes, el análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación/eliminación de virus.

A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados con sangre o plasma humano, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes y a otros patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus envueltos como el VIH, el VHB y el VHC. Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado frente a virus no envueltos tales como el VHA y el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para las mujeres embarazadas (infección fetal) y para las personas con inmunodeficiencia o una eritropoyesis aumentada (por ejemplo, la anemia hemolítica).

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Octaplex a un paciente, se registren el nombre y el número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Se recomienda una vacunación adecuada (hepatitis A y B) en pacientes que reciben de forma regular/repetida productos del complejo de protrombina derivados del plasma humano.

Existe el riesgo de trombosis o de coagulación intravascular diseminada cuando los pacientes con déficit congénito o adquirido son tratados con complejo de protrombina humana, en particular, con dosis repetidas. Los pacientes tratados con complejo de protrombina humana deben ser observados estrechamente para detectar signos o síntomas de coagulación intravascular o de trombosis. Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, se debe realizar una estrecha vigilancia cuando se administre el complejo de protrombina humana a pacientes con antecedentes de enfermedades cardiovasculares, a pacientes con enfermedades hepáticas, a pacientes en el peri- o post-operatorio, a neonatos o a pacientes con

riesgo de eventos tromboembólicos o de coagulación intravascular diseminada. En cada una de estas situaciones, debe sopesarse el beneficio potencial del tratamiento frente al riesgo de estas complicaciones.

No se dispone de datos sobre el uso de Octaplex en caso de sangrado perinatal, debido al déficit de vitamina K en los recién nacidos.

Octaplex contiene 75 - 125 mg de sodio por vial. Esto debe ser considerado en pacientes con una dieta controlada en sodio.

Reacciones adversas:

Trastornos del sistema inmunológico:

- La terapia de reemplazo en raras ocasiones ($\square 1/10.000$ a $< 1/1.000$) puede llevar a la formación de anticuerpos circulantes que inhiben uno o más de los factores del complejo de Protrombina humana. Si se producen tales inhibidores, la afección se manifestará como una respuesta clínica insuficiente.
- En los estudios clínicos con Octaplex no se han observado reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico, ni un aumento en la temperatura corporal, aunque pueden ocurrir en raras ocasiones ($\square 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

- No se ha observado un aumento de la temperatura corporal, aunque puede ocurrir en raras ocasiones ($\square 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Trastornos vasculares:

- Existe el riesgo de episodios tromboembólicos después de la administración del complejo de protrombina humana.

Trastornos del sistema nervioso:

- Raras veces ocurren cefaleas ($\square 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Investigaciones:

- Se ha observado un aumento transitorio de las transaminasas hepáticas ($\square 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Otros:

Octaplex contiene heparina. Por lo tanto, raramente puede ser observada una alergia repentina inducida por la reducción del recuento de plaquetas en sangre por debajo de $100.000/\mu\text{l}$ o el 50 % del recuento inicial (trombocitopenia tipo II). En pacientes sin hipersensibilidad previa a la heparina, esta disminución de los trombocitos puede ocurrir 6 - 14 días después del inicio del tratamiento. En pacientes con hipersensibilidad previa a la heparina, esta reducción puede ocurrir dentro de unas pocas horas. El tratamiento con Octaplex debe detenerse inmediatamente en pacientes que presenten esta reacción alérgica. Estos pacientes no deben recibir medicamentos que contengan heparina en el futuro.

Interacciones:

- Los productos del complejo de protrombina humana neutralizan el efecto del tratamiento con antagonistas de la vitamina K, pero no se conocen interacciones con otros medicamentos.
- Interferencia con las pruebas biológicas:
- Cuando se realizan ensayos de coagulación que son sensibles a la heparina en pacientes que reciben altas dosis del complejo de protrombina humana, hay que tener en cuenta la heparina como un componente del producto administrado

Vía de administración: Octaplex debe administrarse por vía intravenosa

Dosificación y Grupo etario: La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad del trastorno, de la localización e intensidad del sangrado y del estado clínico del paciente.

Hemorragia y profilaxis perioperatoria de la hemorragia durante el tratamiento con antagonistas de la vitamina K:

La dosis dependerá de la INR antes del tratamiento y de la INR diana.

La dosis única no debe exceder las 3.000 UI (120 ml de Octaplex).

Condición de venta: Uso Institucional

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017115731

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 certificar que el producto no ha tenido modificaciones en su composición y sus procesos de fabricación que pudieran afectar la seguridad y eficacia del producto.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir a las siguientes indicaciones:

– **Tratamiento y profilaxis perioperatoria de sangrados en deficiencia adquirida de los factores de coagulación del complejo de protrombina, como en la deficiencia ocasionada por el tratamiento con antagonistas de la vitamina K, o en caso de sobredosis de antagonistas de la vitamina K, cuando se requiere una rápida corrección de la deficiencia.**

**3.2.3.7 PANZYTRAT® 10.000 UI
PANZYTRAT® 25 000 UI
PANZYTRAT®**

Expediente : 19989103
Radicado : 2017116991
Fecha : 16/08/2017
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada capsula dura contiene 10000UI de pancreatina equivalente a actividad lipolitica 10000 UI, actividad Amilolitica 9000 UI y actividad proteolitica 500 UI

Cada capsula dura contiene 25000UI de pancreatina equivalente a actividad lipolitica 25000 UI, actividad Amilolitica 22500 UI y actividad proteolitica 1250 UI

Cada capsula dura contiene 253,750mg de pancreatina equivalente a actividad lipolitica 20000 UI, actividad Amilolitica 18000 UI y actividad proteolitica 1000 UI

Forma farmacéutica: Microtabletas gastro resistentes en cápsula dura y Microtabletas gastro resistentes

Indicaciones: El Panzytrat está indicado como terapia de reemplazo de enzima pancreatica (PERTY) en insuficiencia pancreática exocrina en los casos de :

- Fibrosis quística (mucoviscidosis)
- Pancreatitis crónica
- Post-pancreatectomía
- Post Cirugía bypass gastrointestinal, por ejemplo, gastrectomía o gastroenterostomía de Billroth II
- Obstrucción del ducto pancreático y/o ducto biliar, por ejemplo debido a los neoplasmas

El panzytrat está indicado tanto para la población adulta como para la pediátrica.

Contraindicaciones: Alergias a las proteínas del cerdo o a los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Advertencias especiales y precauciones de uso

Se debe considerar la posibilidad de estenosis intestinal si se presentan síntomas sugestivos de obstrucción intestinal, ya que la secreción de fluido dañado es un factor en el desarrollo de la obstrucción intestinal, se debe tener cuidado en mantener una hidratación adecuada, especialmente en climas calientes.

Altas dosis de enzimas de pancreatina se han asociado con hiperuricosuria e hiperuricemia. Durante tratamientos con altas dosis, se debe controlar la secreción de ácido úrico urinario.

Puede ocurrir irritación en la boca en forma de úlceras, si las cápsulas o tabletas se mastican y/o se mantienen en la boca durante un espacio de tiempo prolongado. Es recomendable enjuagar la boca y tomar abundante agua si se observan signos de irritación.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Son insuficientes los estudios realizados en animales sobre la toxicidad reproductiva. No se prevén efectos durante el embarazo, ya que la exposición sistémica a la pancreatina es despreciable, por lo tanto la pancreatina puede ser utilizada durante el embarazo.

Lactancia:

No se prevén efectos en los lactantes, ya que la exposición sistémica de la madre a la pancreatina es despreciable, por lo que la pancreatina se puede utilizar durante la lactancia.

Fertilidad:

Los estudios realizados en animales son insuficientes respecto a la infertilidad.

Efectos sobre la habilidad de conducir y utilizar máquinas

La Pancreatina no tiene influencia sobre el rendimiento en conducir o utilizar máquinas.

Reacciones adversas:

a) Resumen del perfil de seguridad

Los eventos adversos más frecuentemente reportados con la pancreatina son de naturaleza gastrointestinal.

b) Lista tabulada de las reacciones adversas

¹ Los datos de las reacciones adversas se presentan de 8 estudios clínicos de fase 3 que involucraron 3312 sujetos tratados con pancreatina (cápsulas llenas con microtabletas gastroresistentes (lipasa 25000 unidades de Ph.Eur., amilasa 22.500 unidades Ph.Eur., proteasa 1.250 unidades de ph.Eur). Las reacciones adversas relacionadas con la pancreatina o por evaluación no causal registrada se incluyen en grupos de frecuencia de muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y raro ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

² Los datos de reacciones adversas también son de reportes espontáneos. Estos datos son reportados de forma voluntaria por una población de tamaño no conocido y su frecuencia no se puede estimar

Grupo(clase) de órganos y sistema	Muy Común ¹	Común ¹	Raro ¹	Desco-nocido ²
Desórdenes del sistema Inmune				
Hipersensibilidad				X
Desórdenes Metabólicos y nutricionales				
Anorexia			X	
Hiperuricemia				X
Desórdenes gastro intestinales				
Dolor abdominal	X			
Constipación		X		
Diarrea		X		
Distensión abdominal		X		
Dispepsia			X	
Desórdenes de la motilidad gastro intestinal			X	
Náusea				
Colonopatía fibrosa			X	
Vómito				X
				X
Desórdenes en la piel y tejido subcutáneo				
Rasquiña			X	
Prurito				X
Desórdenes renales y urinarios				
Hiperuricosuria				X

e) Descripción de Reacciones adversas seleccionadas

La mayoría de los reportes de la obstrucción en el ileocecal y el colon (colonopatía fibrosante) y colitis en pacientes con fibrosis quística se presentan durante el uso de altas dosis de preparaciones de enzimas pancreáticas. La colonopatía fibrosante ha sido reportada con todas las preparaciones enzimáticas pancreáticas. En estudios de caso-control, la concentración, formulación, cubierta de los productos utilizados o co-medicación no están asociados con el riesgo de colonopatía. Desde la restricción de la dosis recomendada a un máximo de 10.000 Unidades de Ph.Eur./Lipasa/kg/diarios, la incidencia en la aparición de colonopatía fibrosante ha disminuido. La posibilidad de obstrucción intestinal se

puede considerarse si ocurren síntomas sugestivos de obstrucción gastrointestinal. Ya que la secreción de fluido puede ser un factor del desarrollo de una obstrucción intestinal, se debe tener cuidado en mantener la hidratación, especialmente en climas calientes.

Altas dosis de enzimas pancreáticas han sido asociadas con hiperuricosuria e hiperuricemia. La excreción de ácido úrico en la orina debe ser monitoreada durante los tratamientos con altas dosis (Ver Advertencias especiales y Precauciones de uso)

d) Población Pediátrica

Ocho estudios clínicos de fase 3 realizados con 332 sujetos tratados con pancreatina y de los cuales 4 estudios con 158 sujetos se realizaron especialmente en población pediátrica entre las edades de 0.9 a 24.4 años. La edad promedio en estos estudios osciló entre 7.75 a 12.7 años.

e) Otras poblaciones especiales

Los estudios son insuficientes para el uso en otro tipo de población, no se observaron diferencias clínicas relevantes en otras poblaciones especiales tales como, ancianos, pacientes con deficiencia hepática, pacientes con otros desórdenes o un genotipo específico.

Interacciones: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
Se podrá necesitar suplemento con ácido fólico, ya que las enzimas pancreáticas pueden afectar la absorción del ácido fólico.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: Forma de administración

Uso oral

La Pancreatina debe ser tomada con las comidas/refrigerios o inmediatamente después si se olvida. Las cápsulas/microtabletas deben ser tragadas enteras sin masticar, si es posible. Los pacientes deben tomar abundante agua.

Sólo cápsulas:

Si se dificulta tragar las cápsulas, éstas se pueden abrir y agregar las microtabletas a una pequeña cantidad de comida suave, la cual se debe tomar inmediatamente sin masticar.

Posología

Iniciar la terapia con una dosis baja y ajustar dependiendo de la severidad de la insuficiencia pancreática y tamaño/composición de las comidas. El ajuste de la terapia dependerá de la condición subyacente que causa la insuficiencia pancreática y tamaño/composición de las comidas. El ajuste de la terapia dependerá de la condición subyacente que causa la insuficiencia pancreática y tamaño/composición de las comidas.

debe estar basado en análisis estándar es decir, estudios de la grasa en las heces, y concentración de la elastasa-1 fecal.

Población pediátrica

500-4.000 unidades Ph.Eur de lipasa por gramo de grasa ingerida

Adultos

Se recomienda una dosis de 20.000-75.000 unidades de Ph, Eur de lipasa por comida y 10.000-25.000 Unidades de Ph.Eur de lipasa por refrigerio, aunque se pueden necesitar dosis más altas para controlar la esteatorrea

En pacientes con Fibrosis quística: Dosis máxima diaria: 10.000 Unidades de Ph.Eur. de Lipasa por kg de peso corporal por día.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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 Agosto de 2017
- Información para prescribir Versión Octubre de 2013

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 certificar que el producto no ha tenido modificaciones en su composición y sus procesos de fabricación que pudieran afectar la seguridad y eficacia del producto.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe mantener la contraindicación pancreatitis aguda y exacerbación aguda de pancreatitis crónica, y ajustar el inserto y la información para prescribir.

Finalmente, la Sala considera que el interesado debe aclarar la versión del inserto y la información para prescribir ya que en el formato de presentación reporta una versión (2017) y en los documentos otra (2011).

3.2.3.8 DYSPORT®

Expediente : 19913029

Radicado : 2017117003
Fecha : 16/08/2017
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada vial contiene 500UI de Complejo de Hemaglutinina de Toxina tipo A de Clostridium Botulinum

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Dysport está indicado para el tratamiento sintomático de la espasticidad focal de:

- Extremidades superiores en adultos
- Extremidades inferiores en adultos que afectan la articulación del tobillo debido a accidente cerebrovascular o lesión cerebral traumática (TBI)
- Deformidad dinámica del pie de equino, en pacientes pediátricos ambulatorios, con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

Dysport está indicado en adultos para el tratamiento sintomático de:

- Tortícolis espasmódica
- Blefaroespasma
- Espasmo hemifacial
- Hiperhidrosis axilar
- Hiperhidrosis palmar

Dysport está indicado para la mejoría temporal en la apariencia de moderada a severa:

- Líneas glabellares (líneas verticales entre las cejas) vistas en el máximo fruncimiento del ceño y/o
- Líneas cantales laterales (líneas de patas de gallo) vistas a la máxima sonrisa

En pacientes adultos menores de 65 años, cuando la gravedad de estas líneas tiene un importante impacto psicológico en el paciente

Contraindicaciones: Dysport está contraindicado en individuos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de Dysport o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

Precauciones y advertencias: Se han reportado efectos adversos como resultado de la distribución de la toxina en sitios alejados del sitio de administración, los cuales, en algunos casos están asociados con disfagia, neumonía y/o debilidad importante, muy rara vez, con la muerte. Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden presentar debilidad muscular excesiva. El riesgo de

ocurrencia de dichas reacciones adversas se puede reducir utilizando la dosis mínima efectiva y no excediendo la dosis recomendada.

Dysport solamente debe ser usado con precaución y bajo estricta supervisión médica cercana en pacientes con evidencia clínica o sub-clínica de una marcada transmisión neuromuscular deficiente (por ejemplo, miastenia gravis). Estos pacientes pueden presentar un aumento en la sensibilidad a agentes como Dysport, lo cual puede provocar una debilidad muscular excesiva con las dosis terapéuticas. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes están en mayor riesgo de este efecto secundario.

Debe tenerse precaución al tratar pacientes adultos especialmente a los ancianos, con espasticidad focal que afecta a las extremidades inferiores, que pueden estar en mayor riesgo de caídas.

En los estudios clínicos controlados con placebo, en los que los pacientes recibieron tratamiento para la espasticidad de las extremidades inferiores, el 6.3% y el 3.7% de los pacientes experimentaron una disminución en los grupos de Dysport y placebo, respectivamente.

Se han notificado casos muy raros de muerte, ocasionalmente en el contexto de disfagia, neumopatía (incluyendo pero no limitado a disnea, insuficiencia respiratoria, paro respiratorio) y/o en pacientes con astenia significativa después del tratamiento con toxina botulínica A o B. Los pacientes con trastornos resultantes de una transmisión neuromuscular defectuosa, dificultad para tragar o para respirar, están en más riesgo de experimentar estos efectos. En estos pacientes, el tratamiento debe ser administrado bajo el control de un especialista y sólo si el beneficio del tratamiento supera el riesgo.

Dysport debe administrarse con precaución a pacientes con problemas pre-existentes para deglutir o respirar, puesto que pueden empeorar después de la distribución del efecto de la toxina en los músculos relevantes. Se ha presentado aspiración en raras ocasiones y representa un riesgo durante el tratamiento de pacientes con afección respiratoria crónica.

No se debe exceder la posología y frecuencia recomendada para la administración de Dysport.

Los pacientes y sus cuidadores deben ser advertidos sobre la necesidad de tratamiento médico inmediato en caso de dificultades para deglutir, hablar o respirar.

Para el tratamiento de la espasticidad asociada con parálisis cerebral en niños, **Dysport sólo se debe utilizar en niños de 2 años de edad o mayores.**

Dysport no debe utilizarse para tratar la espasticidad en pacientes que han desarrollado una contractura fija.

Al igual que con cualquier inyección intramuscular, Dysport sólo debe utilizarse cuando sea estrictamente necesario en pacientes con tiempos de sangrado prolongado, infección o inflamación en el sitio de la inyección.

Dysport sólo debe usarse para tratar un único paciente, durante una única sesión. Las precauciones específicas deben ser tenidas en cuenta durante la preparación y administración del producto y para la inactivación y eliminación de cualquier resto de solución reconstituida.

Se ha observado raramente la formación de anticuerpos a la toxina botulínica en pacientes que reciben Dysport. Clínicamente, los anticuerpos neutralizantes han sido detectados mediante deterioro sustancial en la respuesta a la terapia y/o la necesidad de uso constante de dosis mayores.

Cuando se tratan líneas glaberales, es esencial estudiar la anatomía facial del paciente antes de la administración. La asimetría facial, ptosis, dermatocalcia excesiva, cicatrices y cualquier alteración a esta anatomía, como resultado de intervenciones quirúrgicas previas, deben ser tenidas en consideración. Se debe tener precaución cuando el músculo objetivo muestra excesiva debilidad o atrofia.

Se debe tener especial consideración antes de la inyección de pacientes quienes hayan experimentado una reacción alérgica previa a productos que contienen toxina botulínica tipo A. El mayor riesgo de una reacción alérgica debe considerarse en relación al beneficio del tratamiento.

El efecto de administrar diferentes neurotoxinas botulinum durante el curso del tratamiento con Dysport es desconocido y debe ser evitado.

Reacciones adversas:

General

Se han reportado los efectos secundarios relacionados con la distribución de la toxina lejos del sitio de administración, tales como sequedad bucal, debilidad muscular exagerada, disfagia, aspiración/neumonía por aspiración, con desenlace fatal en algunos casos muy raros. También se han reportado casos de hipersensibilidad después de su comercialización.

La frecuencia de las reacciones adversas reportadas en los ensayos controlados con placebo después de una sola administración se define como sigue:

Muy frecuentes > 1/10, Frecuentes > 1/100, Poco frecuentes > 1/1000, <1/100:
Raras > 1/10000, <1/1000

Las siguientes reacciones adversas se observaron en pacientes tratados para una variedad de indicaciones que incluyen blefaroespasmio, espasmo hemifacial, tortícolis y espasticidad asociada con parálisis cerebral o accidente cerebrovascular/TBI:

Clasificación órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Rara	Amiotrofia neurálgica
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Poco frecuente	Picazón
	Rara	Sarpullido en la piel
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Astenia, fatiga, síndrome gripal, dolor/enrojecimiento en el sitio de inyección.

Frecuencia de las reacciones adversas específicas por indicación
 Adicionalmente, se reportaron las siguientes reacciones adversas específicas a las indicaciones individuales:

Espasticidad focal que afecta a las extremidades superiores

Clasificación órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente	Disfagia*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente	Debilidad muscular, dolor musculoesquelético
	Poco frecuente	Dolor en la extremidad

* La frecuencia de disfagia se obtuvo a partir de datos agrupados de estudios abiertos. La disfagia no se observó en los estudios doble ciego en la indicación de miembro superior adulto (AUL).

Espasticidad focal que afecta extremidades inferiores

Clasificación órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Disfagia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente	Debilidad muscular, mialgia
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Astenia, fatiga, síndrome gripal, reacciones en el sitio de inyección (dolor, moretones, erupción cutánea, prurito)
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento	Frecuente	Caídas

Deformidad dinámica del pie equino, en pacientes pediátricos ambulatorios con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

Clasificación órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente	Mialgia, debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Incontinencia urinaria
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Síndrome gripal, reacciones en el sitio de inyección (e.j. dolor, eritema, moretones, etc), alteración de la marcha, fatiga.
	Poco frecuente	Astenia
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento	Frecuente	Caídas

Tortícolis espasmódica

Clasificación órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Dolor de cabeza, mareo, paresia facial
Trastornos oculares	Frecuente	Visión borrosa, agudeza visual reducida
	Poco frecuente	Diplopía, ptosis
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Frecuente	Disfonía, disnea
	Raro	Aspiración
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Disfagia, boca seca
	Poco frecuente	Nausea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy frecuente	Debilidad muscular
	Frecuente	Dolor de cuello, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en las extremidades, rigidez musculoesquelética
	Poco frecuente	Atrofia muscular, trastornos en la mandíbula

La disfagia aparentemente está relacionada con la dosis y ocurre con mayor frecuencia luego de la inyección en el músculo esternocleidomastoideo. Se requerirá dieta blanda hasta que los síntomas desaparezcan.

Se espera que estos efectos secundarios desaparezcan en dos a cuatro semanas.

Blefaroespasmos y espasmo hemifacial

Clasificación órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Paresis facial
	Poco frecuente	Parálisis del nervio VII
Trastornos oculares	Muy frecuente	Ptosis

	Frecuente	Diplopía, ojos secos, lagrimeo incrementado
	Raro	Oftalmoplejía
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuente	Edema de párpados
	Raro	Entropión

Los efectos secundarios pueden ocurrir debido a inyecciones profundas o mal aplicadas de Dysport paralizando temporalmente otros grupos de músculos cercanos.

Hiperhidrosis axilar

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en 4 estudios clínicos con 217 pacientes aproximadamente:

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuente: Sudoración compensatoria

Hiperhidrosis Palmar

Puede presentarse debilidad de los músculos adyacentes y dolor en el sitio de inyección.

Líneas glabellares moderadas a severas

Clasificación órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Dolor de cabeza
	Frecuente	Paresis facial temporal (principalmente describe parálisis de frente)
	Poco frecuente	Mareo
Trastornos oculares	Frecuente	Astenopía, ptosis, edema parpebral, aumento de lagrimeo, ojos secos

		contracciones musculares (espasmos en los músculos alrededor de los ojos)
	Poco frecuente	Trastornos visuales, visión borrosa, diplopía, trastornos del movimiento de los ojos
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Poco frecuente	Prurito, rash
	Raros	Urticaria
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Muy frecuente	Reacciones en el sitio de inyección (ej. Eritema, edema, irritación, rash, prurito, parestesia, dolor, molestias, escozor y contusión)
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Hipersensibilidad

Líneas cantales laterales moderadas a severas

Clasificación órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Dolor de cabeza, Paresia facial temporal (paresia temporal de los músculos faciales próximos al sitio de inyección)
Trastornos oculares	Frecuente	Edema parpebral, ptosis parpebral.
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Reacciones en el sitio de inyección (ej. Hematoma, prurito y edema)

Interacciones:

Los efectos de la toxina botulínica pueden aumentar por fármacos que interfieren directa o indirectamente con la función neuromuscular (e.j. aminoglucósidos, bloqueadores tipo curare no despolarizantes, relajantes musculares) por lo que

deben ser usados con precaución en pacientes tratados con la toxina botulínica debido al potencial de efectos indeseables.

Vía de administración: Intramuscular, Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Espasticidad focal en adultos

Extremidades superiores

Posología

La dosificación en sesiones de tratamiento iniciales y secuenciales se debe adaptar para cada individuo, con base en el tamaño, el número y el sitio de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente a tratamientos anteriores, y / o la historia de eventos adversos con Dysport. En los ensayos clínicos, las dosis de 500 Unidades y 1000 Unidades se dividieron entre los músculos seleccionados en una sesión de tratamiento dada como se muestra a continuación.

Generalmente, no más que 1 mL debe ser administrado en el sitio como inyección única.

Músculos inyectados	Dosis recomendada de Dysport (U)
Flexor carpi radialis (FCR)	100 - 200 U
Flexor carpi ulnaris (FCU)	100 - 200 U
Flexor digitorum profundus (FDP)	100 - 200 U
Flexor digitorum superficialis (FDS)	100 - 200 U
Flexor Pollicis Longus	100 - 200 U
Adductor Pollicis	25 - 50 U
Brachialis	200 - 400 U

Brachioradialis	100 - 200 U
Biceps Brachii (BB)	200 - 400 U
Pronator Teres	100 - 200 U
Triceps Brachii (cabeza larga)	150 - 300 U
Pectoralis Major	150 - 300 U
Subscapularis	150 - 300 U
Latissimus Dorsi	150 - 300 U

Aunque la localización real de los sitios de inyección se puede determinar por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo la electromiografía, la estimulación eléctrica o el ultrasonido.

La mejoría clínica se puede esperar una semana después de la inyección y puede durar hasta 20 semanas. Las inyecciones pueden repetirse cada 12-16 semanas o según sea necesario para mantener la respuesta, pero no más frecuentemente que cada 12 semanas. El grado y el patrón de la espasticidad muscular en el momento de re-inyección pueden requerir modificación en la dosis de toxina Dysport y los músculos a inyectar.

Espasticidad de las extremidades inferiores que afecta la articulación del tobillo:

Posología

En ensayos clínicos, las dosis de 1000U y 1500U se dividieron entre los músculos seleccionados. La dosis exacta en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial debe adaptarse al individuo en función del tamaño y el número de músculos implicados, la gravedad de la espasticidad, también teniendo en cuenta la debilidad muscular local y la respuesta del paciente al tratamiento previo. Sin embargo, la dosis total no debe exceder de 1500U.

No se debe administrar más de 1 ml en cualquier sitio de inyección.

	Dysport (U)	musculo
Musculo objetivo primario		
Músculo sóleo	300 - 550 U	2 - 4
Gastrocnemio		
Cabeza medial	100 – 450 U	1 - 3
Cabeza lateral	100 – 450 U	1 - 3
Músculos distales		
Tibial posterior	100 – 250 U	1 – 3
Flexor digitorum largo	50 – 200 U	1 – 2
Flexor digitorum brevis	50 – 200 U	1 – 2
Flexor hallucis largo	50 – 200 U	1 – 2
Flexor hallucis brevis	50 – 100 U	1 - 2

El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden requerir alteraciones en la dosis de Dysport y en los músculos a inyectar.

Aunque la localización real de los sitios de inyección puede determinarse por palpación, el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo Electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonido se recomiendan para ayudar a dirigir con precisión los sitios de la inyección.

El tratamiento repetido de Dysport se debe administrar cada 12 a 16 semanas, o más largo según sea necesario, basado en el retorno de los síntomas clínicos pero no antes de 12 semanas después de la inyección anterior.

Extremidades superiores e inferiores:

Si se requiere tratamiento en las extremidades superiores e inferiores durante la misma sesión de tratamiento, la dosis de Dysport a inyectar en cada extremidad debe adaptarse a la necesidad del individuo de acuerdo con la posología pertinente y sin exceder una dosis total de 1500U.

Niños: No se han demostrado ni la seguridad ni la efectividad de Dysport en el tratamiento de la espasticidad focal que afecta las extremidades superiores en niños.

Pacientes mayores (≥ 65 años): La experiencia clínica no ha identificado diferencias en la respuesta entre los pacientes mayores y los adultos más jóvenes.

En general, los pacientes mayores se deben observar para evaluar su tolerabilidad a Dysport, debido a la mayor frecuencia de enfermedades concomitantes y de otras terapias con medicamentos.

Forma de administración

Cuando se trata la espasticidad focal que afecta las extremidades superiores e inferiores en adultos, Dysport se reconstituye con inyección de cloruro de sodio B.P. (0.9 % p/v), para lograr una solución que contenga 100 unidades/ml, 200 unidades/ml o 500 unidades/ml de Dysport.

Dysport debe ser administrada por inyección intramuscular en los músculos como se describe anteriormente.

Deformidad dinámica del pie equino, en pacientes pediátricos ambulatorios con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

Posología

La dosis en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial deben adaptarse a la persona en función del tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente al tratamiento previo y/o historial de eventos adversos con toxinas botulínicas. Para iniciar el tratamiento, debe considerarse comenzar con una dosis más baja.

La dosis total máxima de Dysport administrada por sesión de tratamiento no debe exceder 15 unidades/kg para inyecciones unilaterales de miembros inferiores o 30 unidades/kg para inyecciones bilaterales. Además, la dosis total de Dysport por sesión de tratamiento no debe exceder de 1000 unidades o 30 unidades/kg, lo que sea menor. La dosis total administrada debe dividirse entre los músculos espásticos afectados de la(s) extremidad(s) inferior(s). Cuando sea posible, la dosis debe distribuirse en más de 1 sitio de inyección en cualquier músculo.

No debe administrarse más de 0.5 ml de Dysport en cualquier sitio de inyección. Consulte la tabla siguiente para la dosificación recomendada:

Músculo	Rango de Dosis recomendada por musculo por pierna (U/Kg Peso corporal)	Número de sitios de inyección por musculo
Gastrocnemio	5 a 15 U/Kg	Hasta 4

Sóleo	4 a 6 U/Kg	Hasta 2
Tibial posterior	3 a 5 U/Kg	Hasta 2
Dosis total	Hasta 15 U/Kg/pierna	

Aunque la localización real de los sitios de inyección puede determinarse por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo Electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonido para dirigirse a los sitios de inyección.

Debe administrarse el tratamiento repetido con Dysport cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de las 12 semanas posteriores a la inyección anterior. La mayoría de los pacientes en los estudios clínicos se retiraron entre 16 - 22 semanas; Sin embargo, algunos pacientes tuvieron una duración de respuesta más larga, es decir, 28 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden requerir alteraciones en la dosis de Dysport y los músculos a inyectar.

Se puede esperar una mejoría clínica dentro de las dos semanas posteriores a la inyección.

Forma de administración

Cuando se trata la espasticidad asociada con parálisis cerebral pediátrica, reconstituir un vial de Dysport con de cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) y es administrado mediante inyección intramuscular como se detalló anteriormente.

Tortícolis espasmódica

Posología

Las dosis recomendadas para tortícolis se aplican a los adultos de todas las edades, siempre y cuando se trate de personas de peso normal, sin evidencia de reducción de la masa muscular del cuello. Una dosis reducida puede ser apropiada en pacientes notablemente bajos de peso o en pacientes mayores, cuya masa muscular puede estar reducida.

La dosis inicial recomendada para el tratamiento de tortícolis espasmódica es de 500 unidades por paciente, administrada como una dosis dividida en los dos o tres músculos más activos del cuello.

- En el caso de tortícolis rotativa, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio capitis, ipsilateral a la dirección de la rotación mentón/cabeza, y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo, contralateral a la rotación.
- Para laterocolis, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio capitis ipsilateral y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo ipsilateral. En los casos asociados con elevación del hombro, el músculo trapecio ipsilateral o el elevador de la escapula, pueden también requerir tratamiento de acuerdo a la hipertrofia visible del músculo o a la lectura electromiográfica (EMG). Cuando sea necesario inyectar tres músculos, distribuir las 500 unidades de la siguiente manera: 300 unidades en el esplenio capitis, 100 unidades en el esternocleidomastoideo y 100 unidades en el tercer músculo.
- Para retrocolis, distribuir las 500 unidades administrando 250 unidades en cada uno de los músculos esplenio capitis. Las inyecciones bilaterales en los esplenios pueden incrementar el riesgo de debilidad muscular en el cuello.
- Todas las otras formas de tortícolis dependen en gran medida del conocimiento del especialista y de la EMG para identificar y tratar los músculos más activos. La EMG debe emplearse para el diagnóstico de todas las formas complejas de tortícolis, para una reevaluación después de inyecciones infructuosas en casos no complejos, y para guiar inyecciones en músculos profundos o en el caso de pacientes con sobrepeso cuyos músculos del cuello son difícilmente palpables.

En administraciones posteriores, las dosis se pueden ajustar de acuerdo a la respuesta clínica y a los efectos secundarios observados. Se recomiendan intervalos de dosis de entre 250 y 1000 unidades; sin embargo, las dosis más altas pueden estar acompañadas por un incremento en los efectos secundarios, particularmente disfagia. La máxima dosis administrada no debe exceder de 1000 unidades.

El alivio de los síntomas de tortícolis debe esperarse dentro de la primera semana después de la inyección.

Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o según se requiera para mantener la respuesta, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de tortícolis espasmódica en niños.

Forma de administración

En el tratamiento de tortícolis espasmódica, reconstituir Dysport con cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 500 unidades por mL de Dysport (ver sección 6.6).

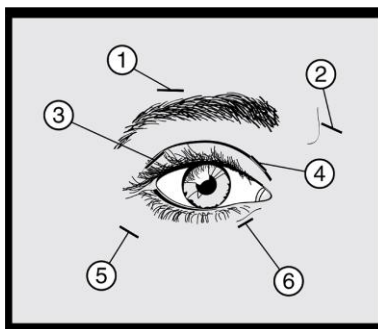
Dysport se administra mediante inyección intramuscular como se indicó anteriormente.

Blefaroespaso y espasmo hemifacial:

Posología

En un ensayo clínico sobre el uso de Dysport para el tratamiento del blefaroespaso esencial benigno, una dosis de 40 unidades por ojo fue significativamente eficaz. Dosis de 80 unidades y 120 unidades por ojo resultaron en una mayor duración del efecto. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos locales, específicamente ptosis, fue relacionada con la dosis. En el tratamiento del blefaroespaso y el espasmo hemifacial, la dosis máxima utilizada no debe exceder una dosis total de 120 unidades por ojo.

Se debe hacer una inyección de 10 unidades (0.05 ml) medialmente y 10 unidades (0.05 ml) lateralmente en la unión entre las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior (3 y 4) y orbicular inferior (5 y 6) de cada ojo. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, se deben evitar las inyecciones cerca del elevador del párpado superior.



Para las inyecciones en el párpado superior, la aguja debe dirigirse lejos de su centro para evitar el músculo elevador. Se adjunta un esquema para facilitar la

ejecución de dichas inyecciones. El alivio de síntomas puede esperarse al cabo de dos a cuatro días con un efecto máximo al cabo de dos semanas.

Las inyecciones deben repetirse aproximadamente cada doce semanas o según se requiera para prevenir la recurrencia de los síntomas, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

En las administraciones posteriores, si la respuesta del tratamiento inicial se considera insuficiente, puede ser necesario aumentar la dosis por ojo a:

- 60 unidades: 10 unidades (0.05 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente;
- 80 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente; o
- hasta 120 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 40 unidades (0.2 mL) lateralmente,

por encima y por debajo de cada ojo en la forma descrita anteriormente. Sitios adicionales en el músculo frontal, por encima de las cejas (1 y 2) también se pueden inyectar si los espasmos interfieren con la visión.

En los casos de blefaroespasma unilateral, las inyecciones deben limitarse al ojo afectado. Los pacientes con espasmo hemifacial deben ser tratados de la misma manera que para blefaroespasma unilateral. Las dosis recomendadas son aplicables a adultos de todas las edades, incluyendo ancianos.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de blefaroespasma y espasmo hemifacial en niños.

Forma de administración

Durante el tratamiento de blefaroespasma y espasmo hemifacial, reconstituir el vial de Dysport con cloruro de sodio inyectable BP (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport (ver sección 6.6).

Dysport se administra mediante una inyección subcutánea medial y lateralmente en la unión de las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior e inferior de cada ojo.

Hiperhidrosis Axilar

La dosis máxima administrada no debe exceder 200 unidades por axila

Posología

La dosis inicial recomendada es de 100 unidades por axila. Si no se alcanza el efecto deseado, es posible administrar hasta 200 unidades por axila para inyecciones subsiguientes. Debe determinarse previamente el área a inyectar utilizando la prueba de Yodo-almidón. Ambas axilas deben ser lavadas y desinfectadas. A continuación se administran inyecciones intradérmicas en diez sitios de 10 unidades cada una, 100 unidades por axila en total. El efecto máximo puede observarse dos semanas después de la inyección. En la mayoría de los casos, la dosis recomendada proporcionará la supresión adecuada de la secreción de sudor durante aproximadamente 48 semanas. El tiempo adecuado para una

próxima aplicación se determina de manera individual, cuando la secreción de sudor del paciente ha vuelto a su nivel normal, pero con una frecuencia no menor a 12 semanas. Existe evidencia de un efecto acumulativo de dosis repetidas, de manera que el tiempo de cada tratamiento para un paciente dado debe determinarse de forma individual.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de hiperhidrosis axilar en niños.

Forma de administración

Dysport se reconstituye con 2.5 mL de solución de cloruro de sodio inyectable (0.9%) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante una inyección intradérmica en diez sitios durante el tratamiento de hiperhidrosis axilar.

Hiperhidrosis palmar

Posología

Adultos y ancianos: Para hiperhidrosis palmar, la dosis total utilizada es de 120 unidades por palma, distribuida en 6 a 25 puntos de inyección subcutánea distintos, 10 unidades por punto.

Forma de administración

Durante el tratamiento de hiperhidrosis palmar, el producto debe administrarse por medio de una inyección subdérmica, usualmente con una aguja de calibre 26, en las áreas hiperidroticas previamente determinadas. Algunos estudios no utilizan anestésicos, otros utilizan la congelación local de la palma o bloqueos de los nervios medial y ulnar para minimizar el dolor.

Líneas glabellares moderadas a severas y/o líneas cantales laterales

Posología

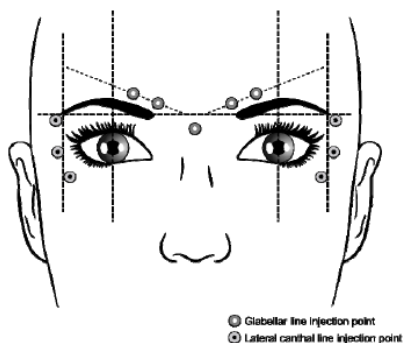
El intervalo de tratamiento depende de la respuesta del paciente después de la evaluación.

El intervalo de tratamiento con Dysport no debe ser más frecuente que cada tres meses.

Eliminar cualquier maquillaje y desinfectar la piel con un antiséptico local.

Las inyecciones intramusculares deben realizarse usando una aguja estéril de calibre 29 - 30.

Los puntos de inyección recomendados para líneas glabellares y líneas cantales laterales son descritos abajo:



Líneas Glabellares:

La dosis recomendada es de 50 unidades (0.25 ml de solución reconstituida) de Dysport para dividirse en 5 puntos de inyección, 10 unidades (0.05 ml de solución reconstituida) se administran por vía intramuscular, perpendicular a la piel, en cada uno de los 5 sitios: 2 inyecciones en cada músculo corrugador y una en el músculo proceral cerca del ángulo nasofrontal como se muestra arriba.

Los puntos de referencia anatómicos pueden ser identificados más fácilmente si son observados y palpados con el ceño fruncido al máximo. Antes de la inyección, coloque el pulgar o el dedo índice firmemente debajo del borde orbital para evitar la extravasación debajo del borde orbital.

La aguja debe estar apuntada hacia arriba y medialmente durante la inyección. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, evitar las inyecciones cerca del músculo levator palpebrae superioris, en particular en pacientes con complejos más grandes del depresor de la frente (depresor supercilii). Las inyecciones en el músculo ondulator deben hacerse en la parte central de ese músculo, al menos 1 cm por encima del borde orbital.

En estudios clínicos se demostró un efecto óptimo, en líneas glabellares, hasta 4 meses después de la inyección. Algunos pacientes seguían respondiendo a los 5 meses.

Líneas cantales laterales:

La dosis recomendada por lado es de 30 unidades (60 unidades para ambos lados, 0.30 ml de solución reconstituida) de Dysport, que se dividirá en 3 sitios de inyección; se deben administrar 10 unidades (0.05 ml de solución reconstituida) por vía intramuscular en cada punto de inyección.

La inyección debe ser lateral (20 - 30° de ángulo) a la piel y muy superficial. Todos los puntos de inyección deben estar en la parte externa del músculo orbicular del ojo y lo suficientemente lejos del borde orbital (aproximadamente 1 - 2 cm) como se muestra arriba.

Los puntos de referencia anatómicos pueden identificarse más fácilmente si se observan y se palpan en la sonrisa máxima. Se debe tener cuidado para evitar inyectar los músculos zigomáticos mayor / menor para evitar la caída lateral de la boca y la sonrisa asimétrica.

Información General

En caso de que el tratamiento falle o el efecto disminuya tras inyecciones repetidas, métodos alternativos de tratamiento deben ser empleados. En caso de que el tratamiento falle después de la primera sesión de tratamiento, las siguientes estrategias pueden ser consideradas:

- Análisis de las causas de la falla, por ejemplo músculo inyectado incorrecto, técnica de inyección inapropiada, y formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina.
- Reevaluación de la relevancia del tratamiento con Dysport.

Se ha evaluado la eficacia y seguridad de las inyecciones repetidas de Dysport en líneas glabellares hasta 24 meses y hasta 8 ciclos repetidos de tratamiento y para líneas cantales laterales hasta 12 meses y hasta 5 ciclos de tratamiento repetidos. Niños: La seguridad y eficacia de Dysport en el tratamiento de líneas glabellares moderadas a severas y líneas cantales laterales, en individuos menores de 18 años, no ha sido demostrada.

Forma de administración

Para líneas glabellares moderadas a severas o líneas cantales laterales, Dysport se reconstituye con solución de cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante inyección intramuscular como se indicó anteriormente.

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 Febrero de 2017
- Información para prescribir Versión Febrero de 2017

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada vial contiene 500UI de Complejo de Hemaglutinina de Toxina tipo A de Clostridium Botulinum

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Dysport está indicado para el tratamiento sintomático de la espasticidad focal de:

- Extremidades superiores en adultos
- Extremidades inferiores en adultos que afectan la articulación del tobillo debido a accidente cerebrovascular o lesión cerebral traumática (TBI)
- Deformidad dinámica del pie de equino, en pacientes pediátricos ambulatorios, con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

Dysport está indicado en adultos para el tratamiento sintomático de:

- Tortícolis espasmódica
- Blefaroespasmó
- Espasmo hemifacial
- Hiperhidrosis axilar
- Hiperhidrosis palmar

Dysport está indicado para la mejoría temporal en la apariencia de moderada a severa:

- Líneas glabellares (líneas verticales entre las cejas) vistas en el máximo fruncimiento del ceño y/o
- Líneas cantales laterales (líneas de patas de gallo) vistas a la máxima sonrisa

En pacientes adultos menores de 65 años, cuando la gravedad de estas líneas tiene un importante impacto psicológico en el paciente

El uso para mejorar la apariencia de líneas glabellares moderadas a severas no esta relacionado con la recuperación o mantenimiento de la capacidad funcional o vital de las personas

Contraindicaciones: Dysport está contraindicado en individuos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de Dysport o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

Precauciones y advertencias: Se han reportado efectos adversos como resultado de la distribución de la toxina en sitios alejados del sitio de administración, los cuales, en algunos casos están asociados con disfagia, neumonía y/o debilidad importante, muy rara vez, con la muerte. Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden presentar debilidad muscular excesiva. El riesgo de ocurrencia de dichas reacciones adversas se puede reducir utilizando la dosis mínima efectiva y no excediendo la dosis recomendada.

Dysport solamente debe ser usado con precaución y bajo estricta supervisión médica cercana en pacientes con evidencia clínica o sub-clínica de una marcada transmisión neuromuscular deficiente (por ejemplo, miastenia gravis). Estos pacientes pueden presentar un aumento en la sensibilidad a agentes como Dysport, lo cual puede provocar una debilidad muscular excesiva con las dosis terapéuticas. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes están en mayor riesgo de este efecto secundario.

Debe tenerse precaución al tratar pacientes adultos especialmente a los ancianos, con espasticidad focal que afecta a las extremidades inferiores, que pueden estar en mayor riesgo de caídas.

En los estudios clínicos controlados con placebo, en los que los pacientes recibieron tratamiento para la espasticidad de las extremidades inferiores, el 6.3% y el 3.7% de los pacientes experimentaron una disminución en los grupos de Dysport y placebo, respectivamente.

Se han notificado casos muy raros de muerte, ocasionalmente en el contexto de disfagia, neumatía (incluyendo pero no limitado a disnea, insuficiencia respiratoria, paro respiratorio) y/o en pacientes con astenia significativa después del tratamiento con toxina botulínica A o B. Los pacientes con trastornos resultantes de una transmisión neuromuscular defectuosa, dificultad para tragar o para respirar, están en más riesgo de experimentar estos efectos. En estos pacientes, el tratamiento debe ser administrado bajo

el control de un especialista y sólo si el beneficio del tratamiento supera el riesgo.

Dysport debe administrarse con precaución a pacientes con problemas pre-existentes para deglutir o respirar, puesto que pueden empeorar después de la distribución del efecto de la toxina en los músculos relevantes. Se ha presentado aspiración en raras ocasiones y representa un riesgo durante el tratamiento de pacientes con afección respiratoria crónica.

No se debe exceder la posología y frecuencia recomendada para la administración de Dysport.

Los pacientes y sus cuidadores deben ser advertidos sobre la necesidad de tratamiento médico inmediato en caso de dificultades para deglutir, hablar o respirar.

Para el tratamiento de la espasticidad asociada con parálisis cerebral en niños, Dysport sólo se debe utilizar en niños de 2 años de edad o mayores.

Dysport no debe utilizarse para tratar la espasticidad en pacientes que han desarrollado una contractura fija.

Al igual que con cualquier inyección intramuscular, Dysport sólo debe utilizarse cuando sea estrictamente necesario en pacientes con tiempos de sangrado prolongado, infección o inflamación en el sitio de la inyección.

Dysport sólo debe usarse para tratar un único paciente, durante una única sesión. Las precauciones específicas deben ser tenidas en cuenta durante la preparación y administración del producto y para la inactivación y eliminación de cualquier resto de solución reconstituida.

Se ha observado raramente la formación de anticuerpos a la toxina botulínica en pacientes que reciben Dysport. Clínicamente, los anticuerpos neutralizantes han sido detectados mediante deterioro sustancial en la respuesta a la terapia y/o la necesidad de uso constante de dosis mayores.

Cuando se tratan líneas glaberales, es esencial estudiar la anatomía facial del paciente antes de la administración. La asimetría facial, ptosis, dermatocalcia excesiva, cicatrices y cualquier alteración a esta anatomía, como resultado de intervenciones quirúrgicas previas, deben ser tenidas en consideración. Se debe tener precaución cuando el músculo objetivo muestra excesiva debilidad o atrofia.

Se debe tener especial consideración antes de la inyección de pacientes quienes hayan experimentado una reacción alérgica previa a productos que contienen toxina botulínica tipo A. El mayor riesgo de una reacción alérgica debe considerarse en relación al beneficio del tratamiento.

El efecto de administrar diferentes neurotoxinas botulinum durante el curso del tratamiento con Dysport es desconocido y debe ser evitado.

Reacciones adversas:

General

Se han reportado los efectos secundarios relacionados con la distribución de la toxina lejos del sitio de administración, tales como sequedad bucal, debilidad muscular exagerada, disfagia, aspiración/neumonía por aspiración, con desenlace fatal en algunos casos muy raros. También se han reportado casos de hipersensibilidad después de su comercialización.

La frecuencia de las reacciones adversas reportadas en los ensayos controlados con placebo después de una sola administración se define como sigue:

Muy frecuentes > 1/10, Frecuentes > 1/100, Poco frecuentes > 1/1000, <1/100; Raras > 1/10000, <1/1000

Las siguientes reacciones adversas se observaron en pacientes tratados para una variedad de indicaciones que incluyen blefaroespasmos, espasmo hemifacial, tortícolis y espasticidad asociada con parálisis cerebral o accidente cerebrovascular/TBI:

Clasificación órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Rara	Amiotrofia neurálgica
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Poco frecuente	Picazón
	Rara	Sarpullido en la piel
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Astenia, fatiga, síndrome gripal, dolor/enrojecimiento en el sitio de inyección.

Frecuencia de las reacciones adversas específicas por indicación

Adicionalmente, se reportaron las siguientes reacciones adversas específicas a las indicaciones individuales:

Espasticidad focal que afecta a las extremidades superiores

Clasificación órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente	Disfagia*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente	Debilidad muscular, dolor musculoesquelético
	Poco frecuente	Dolor en la extremidad

* La frecuencia de disfagia se obtuvo a partir de datos agrupados de estudios abiertos. La disfagia no se observó en los estudios doble ciego en la indicación de miembro superior adulto (AUL).

Espasticidad focal que afecta extremidades inferiores

Clasificación órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Disfagia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente	Debilidad muscular, mialgia
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Astenia, fatiga, síndrome gripal, reacciones en el sitio de inyección (dolor, moretones, erupción cutánea, prurito)
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento	Frecuente	Caídas

Deformidad dinámica del pie equino, en pacientes pediátricos ambulatorios con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

Clasificación órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente	Mialgia, debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Incontinencia urinaria
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Síndrome gripal, reacciones en el sitio de inyección (e.j. dolor, eritema, moretones, etc), alteración de la marcha, fatiga.
	Poco frecuente	Astenia
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento	Frecuente	Caídas

Tortícolis espasmódica

Clasificación órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Dolor de cabeza, mareo, paresia facial
Trastornos oculares	Frecuente	Visión borrosa, agudeza visual reducida
	Poco frecuente	Diplopía, ptosis
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Frecuente	Disfonía, disnea
	Raro	Aspiración
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Disfagia, boca seca
	Poco frecuente	Nausea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy frecuente	Debilidad muscular
	Frecuente	Dolor de cuello, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en las

		extremidades, rigidez musculoesquelética
	Poco frecuente	Atrofia muscular, trastornos en la mandíbula

La disfagia aparentemente está relacionada con la dosis y ocurre con mayor frecuencia luego de la inyección en el músculo esternocleidomastoideo. Se requerirá dieta blanda hasta que los síntomas desaparezcan.

Se espera que estos efectos secundarios desaparezcan en dos a cuatro semanas.

Blefaroespasmos y espasmo hemifacial

Clasificación órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Paresis facial
	Poco frecuente	Parálisis del nervio VII
Trastornos oculares	Muy frecuente	Ptosis
	Frecuente	Diplopía, ojos secos, lagrimeo incrementado
	Raro	Oftalmoplejía
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuente	Edema de párpados
	Raro	Entropión

Los efectos secundarios pueden ocurrir debido a inyecciones profundas o mal aplicadas de Dysport paralizando temporalmente otros grupos de músculos cercanos.

Hiperhidrosis axilar

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en 4 estudios clínicos con 217 pacientes aproximadamente:

- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Frecuente: Sudoración compensatoria

Hiperhidrosis Palmar

Puede presentarse debilidad de los músculos adyacentes y dolor en el sitio de inyección.

Líneas glabellares moderadas a severas

Clasificación	órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso		Muy frecuente	Dolor de cabeza
		Frecuente	Paresis facial temporal (principalmente describe parálisis de frente)
		Poco frecuente	Mareo
Trastornos oculares		Frecuente	Astenopía, ptosis, edema parpebral, aumento de lagrimeo, ojos secos, contracciones musculares (espasmos en los músculos alrededor de los ojos)
		Poco frecuente	Trastornos visuales, visión borrosa, diplopía, trastornos del movimiento de los ojos
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Poco frecuente	Prurito, rash
		Raros	Urticaria
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Muy frecuente	Reacciones en el sitio de inyección (ej. Eritema, edema, irritación, rash, prurito, parestesia, dolor, molestias, escozor y contusión)
Trastornos del sistema inmunológico		Poco frecuente	Hipersensibilidad

Clasificación órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Dolor de cabeza, Paresia facial temporal (paresia temporal de los músculos faciales próximos al sitio de inyección)
Trastornos oculares	Frecuente	Edema parpebral, ptosis parpebral.
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Reacciones en el sitio de inyección (ej. Hematoma, prurito y edema)

Interacciones:

Los efectos de la toxina botulínica pueden aumentar por fármacos que interfieren directa o indirectamente con la función neuromuscular (e.j. aminoglucósidos, bloqueadores tipo curare no despolarizantes, relajantes musculares) por lo que deben ser usados con precaución en pacientes tratados con la toxina botulínica debido al potencial de efectos indeseables.

Vía de administración: Intramuscular, Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Espasticidad focal en adultos

Extremidades superiores

Posología

La dosificación en sesiones de tratamiento iniciales y secuenciales se debe adaptar para cada individuo, con base en el tamaño, el número y el sitio de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente a tratamientos anteriores, y / o la historia de eventos adversos con Dysport. En los ensayos clínicos, las dosis de 500 Unidades y 1000 Unidades se dividieron entre los músculos seleccionados en una sesión de tratamiento dada como se muestra a continuación.

Generalmente, no más que 1 mL debe ser administrado en el sitio como inyección única.

Músculos inyectados	Dosis recomendada de Dysport (U)
Flexor carpi radialis (FCR)	100 - 200 U
Flexor carpi ulnaris (FCU)	100 - 200 U
Flexor digitorum profundus (FDP)	100 - 200 U
Flexor digitorum superficialis (FDS)	100 - 200 U
Flexor Pollicis Longus	100 - 200 U
Adductor Pollicis	25 - 50 U
Brachialis	200 - 400 U
Brachioradialis	100 - 200 U
Biceps Brachii (BB)	200 - 400 U
Pronator Teres	100 - 200 U
Triceps Brachii (cabeza larga)	150 - 300 U
Pectoralis Major	150 - 300 U
Subscapularis	150 - 300 U
Latissimus Dorsi	150 - 300 U

Aunque la localización real de los sitios de inyección se puede determinar por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo la electromiografía, la estimulación eléctrica o el ultrasonido.

La mejoría clínica se puede esperar una semana después de la inyección y puede durar hasta 20 semanas. Las inyecciones pueden repetirse cada 12-16 semanas o según sea necesario para mantener la respuesta, pero no más frecuentemente que cada 12 semanas. El grado y el patrón de la espasticidad

muscular en el momento de re-inyección pueden requerir modificación en la dosis de toxina Dysport y los músculos a inyectar.

Espasticidad de las extremidades inferiores que afecta la articulación del tobillo:

Posología

En ensayos clínicos, las dosis de 1000U y 1500U se dividieron entre los músculos seleccionados. La dosis exacta en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial debe adaptarse al individuo en función del tamaño y el número de músculos implicados, la gravedad de la espasticidad, también teniendo en cuenta la debilidad muscular local y la respuesta del paciente al tratamiento previo. Sin embargo, la dosis total no debe exceder de 1500U.

No se debe administrar más de 1 ml en cualquier sitio de inyección.

Músculo	Dosis recomendada de Dysport (U)	Número de sitios de inyección por musculo
Musculo objetivo primario		
Músculo sóleo	300 - 550 U	2 - 4
Gastrocnemio		
Cabeza medial	100 – 450 U	1 - 3
Cabeza lateral	100 – 450 U	1 - 3
Músculos distales		
Tibial posterior	100 – 250 U	1 – 3
Flexor digitorum largo	50 – 200 U	1 – 2
Flexor digitorum brevis	50 – 200 U	1 – 2
Flexor hallucis largo	50 – 200 U	1 – 2
Flexor hallucis brevis	50 – 100 U	1 - 2

El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden requerir alteraciones en la dosis de Dysport y en los músculos a inyectar.

Aunque la localización real de los sitios de inyección puede determinarse por palpación, el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo Electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonido se recomiendan para ayudar a dirigir con precisión los sitios de la inyección. El tratamiento repetido de Dysport se debe administrar cada 12 a 16 semanas, o más largo según sea necesario, basado en el retorno de los síntomas clínicos pero no antes de 12 semanas después de la inyección anterior.

Extremidades superiores e inferiores:

Si se requiere tratamiento en las extremidades superiores e inferiores durante la misma sesión de tratamiento, la dosis de Dysport a inyectar en cada extremidad debe adaptarse a la necesidad del individuo de acuerdo con la posología pertinente y sin exceder una dosis total de 1500U.

Niños: No se han demostrado ni la seguridad ni la efectividad de Dysport en el tratamiento de la espasticidad focal que afecta las extremidades superiores en niños.

Pacientes mayores (≥ 65 años): La experiencia clínica no ha identificado diferencias en la respuesta entre los pacientes mayores y los adultos más jóvenes. En general, los pacientes mayores se deben observar para evaluar su tolerabilidad a Dysport, debido a la mayor frecuencia de enfermedades concomitantes y de otras terapias con medicamentos.

Forma de administración

Cuando se trata la espasticidad focal que afecta las extremidades superiores e inferiores en adultos, Dysport se reconstituye con inyección de cloruro de sodio B.P. (0.9 % p/v), para lograr una solución que contenga 100 unidades/ml, 200 unidades/ml o 500 unidades/ml de Dysport.

Dysport debe ser administrada por inyección intramuscular en los músculos como se describe anteriormente.

Deformidad dinámica del pie equino, en pacientes pediátricos ambulatorios con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

La dosis en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial deben adaptarse a la persona en función del tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente al tratamiento previo y/o historial de eventos adversos con toxinas botulínicas. Para iniciar el tratamiento, debe considerarse comenzar con una dosis más baja.

La dosis total máxima de Dysport administrada por sesión de tratamiento no debe exceder 15 unidades/kg para inyecciones unilaterales de miembros inferiores o 30 unidades/kg para inyecciones bilaterales. Además, la dosis total de Dysport por sesión de tratamiento no debe exceder de 1000 unidades o 30 unidades/kg, lo que sea menor. La dosis total administrada debe dividirse entre los músculos espásticos afectados de la(s) extremidad(s) inferior(s). Cuando sea posible, la dosis debe distribuirse en más de 1 sitio de inyección en cualquier músculo.

No debe administrarse más de 0.5 ml de Dysport en cualquier sitio de inyección.

Consulte la tabla siguiente para la dosificación recomendada:

Músculo	Rango de Dosis recomendada por musculo por pierna (U/Kg Peso corporal)	Número de sitios de inyección por musculo
Gastrocnemio	5 a 15 U/Kg	Hasta 4
Sóleo	4 a 6 U/Kg	Hasta 2
Tibial posterior	3 a 5 U/Kg	Hasta 2
Dosis total	Hasta 15 U/Kg/pierna	

Aunque la localización real de los sitios de inyección puede determinarse por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo Electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonido para dirigirse a los sitios de inyección.

Debe administrarse el tratamiento repetido con Dysport cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de las 12 semanas posteriores a la inyección anterior. La mayoría de los pacientes en los estudios clínicos se retiraron entre 16 - 22 semanas; Sin embargo, algunos

pacientes tuvieron una duración de respuesta más larga, es decir, 28 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden requerir alteraciones en la dosis de Dysport y los músculos a inyectar.

Se puede esperar una mejoría clínica dentro de las dos semanas posteriores a la inyección.

Forma de administración

Cuando se trata la espasticidad asociada con parálisis cerebral pediátrica, reconstituir un vial de Dysport con de cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) y es administrado mediante inyección intramuscular como se detalló anteriormente.

Tortícolis espasmódica

Posología

Las dosis recomendadas para tortícolis se aplican a los adultos de todas las edades, siempre y cuando se trate de personas de peso normal, sin evidencia de reducción de la masa muscular del cuello. Una dosis reducida puede ser apropiada en pacientes notablemente bajos de peso o en pacientes mayores, cuya masa muscular puede estar reducida.

La dosis inicial recomendada para el tratamiento de tortícolis espasmódica es de 500 unidades por paciente, administrada como una dosis dividida en los dos o tres músculos más activos del cuello.

- En el caso de tortícolis rotativa, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio capitis, ipsilateral a la dirección de la rotación mentón/cabeza, y 150 unidades en el musculo esternocleidomastoideo, contralateral a la rotación.
- Para laterocolis, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio capitis ipsilateral y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo ipsilateral. En los casos asociados con elevación del hombro, el músculo trapecio ipsilateral o el elevador de la escapula, pueden también requerir tratamiento de acuerdo a la hipertrofia visible del músculo o a la lectura electromiográfica (EMG). Cuando sea necesario inyectar tres músculos, distribuir las 500 unidades de la siguiente manera: 300 unidades en el esplenio capitis, 100 unidades en el esternocleidomastoideo y 100 unidades en el tercer músculo.

- Para retrocolis, distribuir las 500 unidades administrando 250 unidades en cada uno de los músculos esplenio capitis. Las inyecciones bilaterales en los esplenios pueden incrementar el riesgo de debilidad muscular en el cuello.
- Todas las otras formas de tortícolis dependen en gran medida del conocimiento del especialista y de la EMG para identificar y tratar los músculos más activos. La EMG debe emplearse para el diagnóstico de todas las formas complejas de tortícolis, para una reevaluación después de inyecciones infructuosas en casos no complejos, y para guiar inyecciones en músculos profundos o en el caso de pacientes con sobrepeso cuyos músculos del cuello son difícilmente palpables.

En administraciones posteriores, las dosis se pueden ajustar de acuerdo a la respuesta clínica y a los efectos secundarios observados. Se recomiendan intervalos de dosis de entre 250 y 1000 unidades; sin embargo, las dosis más altas pueden estar acompañadas por un incremento en los efectos secundarios, particularmente disfagia. La máxima dosis administrada no debe exceder de 1000 unidades.

El alivio de los síntomas de tortícolis debe esperarse dentro de la primera semana después de la inyección.

Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o según se requiera para mantener la respuesta, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de tortícolis espasmódica en niños.

Forma de administración

En el tratamiento de tortícolis espasmódica, reconstituir Dysport con cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 500 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante inyección intramuscular como se indicó anteriormente.

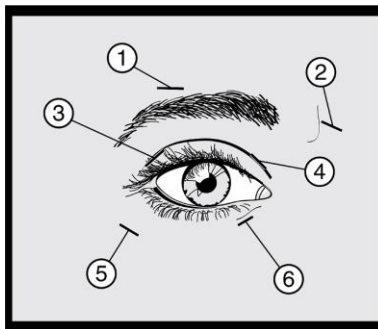
Blefaroespasmó y espasmo hemifacial:

Posología

En un ensayo clínico sobre el uso de Dysport para el tratamiento del blefaroespasmó esencial benigno, una dosis de 40 unidades por ojo fue

significativamente eficaz. Dosis de 80 unidades y 120 unidades por ojo resultaron en una mayor duración del efecto. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos locales, específicamente ptosis, fue relacionada con la dosis. En el tratamiento del blefaroespasma y el espasmo hemifacial, la dosis máxima utilizada no debe exceder una dosis total de 120 unidades por ojo.

Se debe hacer una inyección de 10 unidades (0.05 ml) medialmente y 10 unidades (0.05 ml) lateralmente en la unión entre las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior (3 y 4) y orbicular inferior (5 y 6) de cada ojo. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, se deben evitar las inyecciones cerca del elevador del párpado superior.



Para las inyecciones en el párpado superior, la aguja debe dirigirse lejos de su centro para evitar el músculo elevador. Se adjunta un esquema para facilitar la ejecución de dichas inyecciones. El alivio de síntomas puede esperarse al cabo de dos a cuatro días con un efecto máximo al cabo de dos semanas.

Las inyecciones deben repetirse aproximadamente cada doce semanas o según se requiera para prevenir la recurrencia de los síntomas, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

En las administraciones posteriores, si la respuesta del tratamiento inicial se considera insuficiente, puede ser necesario aumentar la dosis por ojo a:

- 60 unidades: 10 unidades (0.05 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente;
- 80 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente; o
- hasta 120 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 40 unidades (0.2 mL) lateralmente,

por encima y por debajo de cada ojo en la forma descrita anteriormente. Sitios adicionales en el músculo frontal, por encima de las cejas (1 y 2) también se pueden inyectar si los espasmos interfieren con la visión.

En los casos de blefaroespasma unilateral, las inyecciones deben limitarse al ojo afectado. Los pacientes con espasmo hemifacial deben ser tratados de la misma manera que para blefaroespasma unilateral. Las dosis recomendadas son aplicables a adultos de todas las edades, incluyendo ancianos.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de blefaroespasma y espasmo hemifacial en niños.

Forma de administración

Durante el tratamiento de blefaroespasma y espasmo hemifacial, reconstituir el vial de Dysport con cloruro de sodio inyectable BP (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante una inyección subcutánea medial y lateralmente en la unión de las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior e inferior de cada ojo.

Hiperhidrosis Axilar

La dosis máxima administrada no debe exceder 200 unidades por axila

Posología

La dosis inicial recomendada es de 100 unidades por axila. Si no se alcanza el efecto deseado, es posible administrar hasta 200 unidades por axila para inyecciones subsiguientes. Debe determinarse previamente el área a inyectar utilizando la prueba de Yodo-almidón. Ambas axilas deben ser lavadas y desinfectadas. A continuación se administran inyecciones intradérmicas en diez sitios de 10 unidades cada una, 100 unidades por axila en total. El efecto máximo puede observarse dos semanas después de la inyección. En la mayoría de los casos, la dosis recomendada proporcionará la supresión adecuada de la secreción de sudor durante aproximadamente 48 semanas. El tiempo adecuado para una próxima aplicación se determina de manera individual, cuando la secreción de sudor del paciente ha vuelto a su nivel normal, pero con una frecuencia no menor a 12 semanas. Existe evidencia de un efecto acumulativo de dosis repetidas, de manera que el tiempo de cada tratamiento para un paciente dado debe determinarse de forma individual.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de hiperhidrosis axilar en niños.

Forma de administración

Dysport se reconstituye con 2.5 mL de solución de cloruro de sodio inyectable (0.9%) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante una inyección intradérmica en diez sitios durante el tratamiento de hiperhidrosis axilar.

Hiperhidrosis palmar

Posología

Adultos y ancianos: Para hiperhidrosis palmar, la dosis total utilizada es de 120 unidades por palma, distribuida en 6 a 25 puntos de inyección subcutánea distintos, 10 unidades por punto.

Forma de administración

Durante el tratamiento de hiperhidrosis palmar, el producto debe administrarse por medio de una inyección subdérmica, usualmente con una aguja de calibre 26, en las áreas hiperidroticas previamente determinadas. Algunos estudios no utilizan anestésicos, otros utilizan la congelación local de la palma o bloqueos de los nervios medial y ulnar para minimizar el dolor.

Líneas glabellares moderadas a severas y/o líneas cantales laterales

Posología

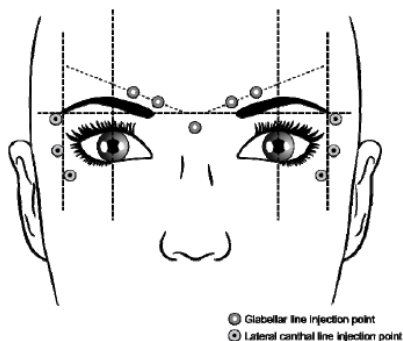
El intervalo de tratamiento depende de la respuesta del paciente después de la evaluación.

El intervalo de tratamiento con Dysport no debe ser más frecuente que cada tres meses.

Eliminar cualquier maquillaje y desinfectar la piel con un antiséptico local.

Las inyecciones intramusculares deben realizarse usando una aguja estéril de calibre 29 - 30.

Los puntos de inyección recomendados para líneas glabellares y líneas cantales laterales son descritos abajo:



Líneas Glabellares:

La dosis recomendada es de 50 unidades (0.25 ml de solución reconstituida) de Dysport para dividirse en 5 puntos de inyección, 10 unidades (0.05 ml de solución reconstituida) se administran por vía intramuscular, perpendicular a la piel, en cada uno de los 5 sitios: 2 inyecciones en cada músculo corrugador y una en el músculo proceral cerca del ángulo nasofrontal como se muestra arriba.

Los puntos de referencia anatómicos pueden ser identificados más fácilmente si son observados y palpados con el ceño fruncido al máximo. Antes de la inyección, coloque el pulgar o el dedo índice firmemente debajo del borde orbital para evitar la extravasación debajo del borde orbital.

La aguja debe estar apuntada hacia arriba y medialmente durante la inyección. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, evitar las inyecciones cerca del músculo levator palpebrae superioris, en particular en pacientes con complejos más grandes del depresor de la frente (depresor supercilii). Las inyecciones en el músculo ondulator deben hacerse en la parte central de ese músculo, al menos 1 cm por encima del borde orbital.

En estudios clínicos se demostró un efecto óptimo, en líneas glabellares, hasta 4 meses después de la inyección. Algunos pacientes seguían respondiendo a los 5 meses.

Líneas cantales laterales:

La dosis recomendada por lado es de 30 unidades (60 unidades para ambos lados, 0.30 ml de solución reconstituida) de Dysport, que se dividirá en 3 sitios de inyección; se deben administrar 10 unidades (0.05 ml de solución reconstituida) por vía intramuscular en cada punto de inyección.

La inyección debe ser lateral (20 - 30° de ángulo) a la piel y muy superficial. Todos los puntos de inyección deben estar en la parte externa del músculo orbicular del ojo y lo suficientemente lejos del borde orbital (aproximadamente 1 - 2 cm) como se muestra arriba.

Los puntos de referencia anatómicos pueden identificarse más fácilmente si se observan y se palpan en la sonrisa máxima. Se debe tener cuidado para evitar inyectar los músculos zigomáticos mayor / menor para evitar la caída lateral de la boca y la sonrisa asimétrica.

Información General

En caso de que el tratamiento falle o el efecto disminuya tras inyecciones repetidas, métodos alternativos de tratamiento deben ser empleados. En caso de que el tratamiento falle después de la primera sesión de tratamiento, las siguientes estrategias pueden ser consideradas:

- Análisis de las causas de la falla, por ejemplo músculo inyectado incorrecto, técnica de inyección inapropiada, y formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina.
- Reevaluación de la relevancia del tratamiento con Dysport.

Se ha evaluado la eficacia y seguridad de las inyecciones repetidas de Dysport en líneas glabellares hasta 24 meses y hasta 8 ciclos repetidos de tratamiento y para líneas cantales laterales hasta 12 meses y hasta 5 ciclos de tratamiento repetidos.

Niños: La seguridad y eficacia de Dysport en el tratamiento de líneas glabellares moderadas a severas y líneas cantales laterales, en individuos menores de 18 años, no ha sido demostrada.

Forma de administración

Para líneas glabellares moderadas a severas o líneas cantales laterales, Dysport se reconstituye con solución de cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante inyección intramuscular como se indicó anteriormente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 19.18.0.0.N150

Adicionalmente, la Sala considera que interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.2.3.9 IMUKIN® solución inyectable

Expediente : 211873
Radicado : 2017025824 / 2017110515
Fecha : 03/08/2017
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A
Fabricante : Boehringer Ingelheim Pharma GMBH & Co. KG

Composición: Cada vial de 0.5 mL contiene 0.1 mg (equivalente a 2 millones UI) de interferón gamma -1b humano recombinante.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Imukin® está indicado para reducir la frecuencia y severidad de infecciones graves, en pacientes con Enfermedad Granulomatosa Crónica (EGC) y para retardar la progresión de la enfermedad en pacientes con osteopetrosis maligna severa.

Contraindicaciones: Imukin® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al interferón gamma, hipersensibilidad conocida a interferones estrechamente relacionados o a cualquier otro componente del producto.

Precauciones y advertencias: Imukin® debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de cardiopatía, ya que pueden experimentar exacerbaciones autolimitadas por su condición Cardíaca a dosis de 250 µg/m²/día o mayor, como fue observado en algunos ensayos clínicos.

Sin embargo no se han demostrado efectos cardiotóxicos directos. Se debe ejercer precaución cuando se traten pacientes con trastornos convulsivos y/o compromiso de la función del sistema nervioso central.

En forma similar, para los pacientes con enfermedad hepática grave o insuficiencia renal severa, puesto que existe la posibilidad de que pueda ocurrir a la acumulación de interferón, al administrarlo en forma repetida.

Neutropenia y trombocitopenia reversible, las cuales pueden ser severas y dosis dependiente, han sido observadas durante terapia con Imukin®. Se debe tener cuidado cuando se administre Imukin® a pacientes con mielosupresión.

Se debe tener cuidado en pacientes con insuficiencia hepática. Se han observado elevaciones de la AST y/o ALT durante la terapia con Imukin®, incluso a los 7 días de iniciado tratamiento. La incidencia parece ser más elevada en pacientes menores de 1 año de edad comparado con otros niños mayores. La elevación de las transaminasas fueron reversibles con reducción en la dosis o interrupción del tratamiento con Imukin®.

Debe evitarse la administración simultánea de interferón gamma con otras preparaciones de proteína sérica heteróloga o preparaciones inmunológicas (por ej. vacunas), debido al riesgo de una respuesta inmune inesperada, o exagerada.

Aún cuando se administre a la dosis recomendada de 50 µg/m² mediante inyección subcutánea, Imukin® puede afectar la habilidad para conducir vehículos u operar maquinaria. Este efecto puede incrementarse con el alcohol.

Se debe informar a los pacientes tratados con Imukin®, así como a sus padres, sobre los beneficios y riesgos potenciales asociados con el tratamiento. Si el médico considera conveniente su utilización en la casa, debe impartir las instrucciones sobre el uso apropiado.

Además de los exámenes normalmente requeridos para monitorizar a los pacientes con EGC, u osteopetrosis maligna severa deben practicarse las siguientes pruebas antes de iniciar terapia con Imukin® en los periodos apropiados, definidos por el médico tratante: pruebas hematológicas, incluyendo recuento celular sanguíneo completo, recuento diferencial y plaquetario; química sanguínea, incluyendo pruebas de función renal y hepática; Uroanálisis.

Se han examinado en estudios clínicos más de 900 pacientes tratados con Imukin® como agente único, con el fin de investigar la presencia de anticuerpo al interferón gamma, mediante un ensayo de radioinmunoprecipitación sensible, el cual detecta anticuerpo neutralizante así como no neutralizante. En un solo paciente el ensayo realizado fue positivo; sin embargo las muestras subsiguientes fueron negativas. Como el interferón gamma, presente en Imukin® es una proteína exógena, sería prudente monitorizar los pacientes periódicamente, así como la presencia de anticuerpos.

El tapón del vial de vidrio con Imukin® contiene caucho natural (un derivado del látex) que puede causar reacciones alérgicas.

Reacciones adversas: La toxicidad clínica y de laboratorio asociada con estudios múltiples dosis de Imukin®, son dependientes de las dosis, vía de administración y horario de toma.

Los eventos adversos más comunes incluyen síntomas gripales como fiebre, cefalea, escalofrío, mialgia o fatiga, cuya severidad puede disminuir a medida que continúa el tratamiento. Puede utilizarse acetaminofén para aminorar estos efectos.

Desordenes de la sangre y del sistema linfático:

- Neutropenia
- Trombocitopenia

Trastornos metabólicos y nutricionales:

- Hiponatremia *
- Hipoglucemia *
- Hipertrigliceridemia *

Trastornos psiquiátricos:

- Depresión
- Estado confusional*
- Desorientación *
- Alucinaciones *

Trastornos del sistema nervioso:

- Convulsiones *
- Marcha parkinsoniana *
- Temblor parkinsoniano *
- Alteraciones en la marcha *

Trastornos cardíacos:

- Insuficiencia cardíaca *
- Infarto de miocardio *
- Taquiarritmia *
- Bloqueo auriculoventricular *

Trastornos vasculares:

- Ataque isquémico transitorio *
- Trombosis venosa profunda *
- Embolia pulmonar*
- Hipotensión *
- Síncope *

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

- Enfermedad pulmonar intersticial *
- Broncoespasmo *
- Taquipnea *

Trastornos gastrointestinales:

- Diarrea
- Vómitos
- Náuseas
- **Pancreatitis (incluyendo desenlace mortal) ***
- Hemorragia gastrointestinal *

- Dolor abdominal

Trastornos hepatobiliares:

- Incremento de las enzimas hepáticas
- Insuficiencia hepática *

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- Erupción
- (Exacerbación de) dermatomiositis *

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

- Mialgia
- Artralgia
- Lupus eritematoso sistémico *
- Dolor de espalda

Trastornos renales y urinarios:

- Insuficiencia renal (reversible) *
- Proteinuria

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:

- Fiebre
- Dolor de cabeza
- Escalofríos
- Fatiga
- Dolor en el lugar de inyección
- Molestias en el tórax *

Paraclínicos:

- Auto anticuerpos positivos *

*Estas reacciones adversas se observaron en los ensayos clínicos de otras condiciones distintas a las indicaciones registradas GC y osteopetrosis y por lo general en dosis más altas de las recomendadas

Interacciones:

No existe evidencia de que Imukin® reduzca la eficacia de antibióticos o glucocorticoides en pacientes con EGC, pacientes con osteopetrosis maligna.

Las interacciones medicamentosas observadas con Imukin® son similares a las encontradas con otros interferones en experimentos animales.

Teóricamente es posible que los medicamentos hepatotóxicos y/o nefrotóxicos puedan ejercer un efecto sobre la depuración de Imukin®. Se desconocen los efectos de otros agentes comúnmente administrados a pacientes con EGC u osteopetrosis maligna severa, por Ej. Antiinflamatorios, Aines, teofilina, inmunosupresores y citostáticos, sobre los efectos celulares agudos inducidos por el interferón gamma y por lo tanto sobre su efecto terapéutico en los pacientes EGC.

Teóricamente, la administración concomitante de preparaciones de proteína sérica heteróloga o preparaciones inmunológicas (por Ej. Vacunas), puede aumentar la inmogenicidad de Imukin®.

Potencialmente, Imukin® puede alterar la vida media de medicamentos administrados simultáneamente, los cuales sean metabolizados por el sistema citocromo p-450.

La utilización concurrente de medicamentos que posean efectos neurotóxicos (incluyendo efectos sobre el sistema nervioso central), hematotóxicos, mielosupresores o cardiototóxicos, pueden aumentar la toxicidad de los interferones en estos sistemas.

No debe mezclarse Imukin® con otros medicamentos en la misma jeringa.

Vía de administración:
Vía subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de Imukin® para inyección, en pacientes con EGC u osteopetrosis maligna severa es de 50 µg/m² tres veces a la semana, para aquellos pacientes cuya superficie corporal sea mayor de 0.5 m², y 1.5 µg/kg/dosis para aquellos cuya superficie corporal sea igual o menor de 0.5 m².

El volumen realmente extraído debe controlarse antes de la inyección. La inyección debe administrarse vía subcutánea, preferiblemente en la noche. Los sitios óptimos para la inyección son el deltoides derecho e izquierdo, y el muslo anterior. Imukin® puede ser administrado por un médico, enfermera, miembro de

la familia, o el mismo paciente, con la condición de que estén debidamente entrenados para la administración de inyecciones subcutáneas.

La formulación no contiene ningún preservativo. Una vez abierto, el contenido de una ampolla debe utilizarse inmediatamente. La porción no usada de cualquier ampolla, debe desecharse.

Aunque aún no se han establecido la dosis más beneficiosa de Imukin®, no se recomiendan dosis mayores a las mencionadas arriba, puesto que tampoco se han establecido la eficacia de dosis mayores o menores. Si ocurren reacciones severas, debe modificarse la dosis (reducción del 50%), o suspender el tratamiento hasta que se reduzcan las reacciones adversas

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017008698 emitido mediante Acta No. 12 de 2017, numeral 3.1.3.2, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos y con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto 20130607 (aprobado mediante Resolución No 2015027928
- Información para prescribir versión CCDS No. 0145-09 del 7 de Junio de 2013

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2017, numeral 3.1.3.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada vial de 0.5 mL contiene 0.1 mg (equivalente a 2 millones UI) de interferón gamma -1b humano recombinante.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Imukin® está indicado para reducir la frecuencia y severidad de infecciones graves, en pacientes con Enfermedad Granulomatosa Crónica.

(EGC) y para retardar la progresión de la enfermedad en pacientes con osteopetrosis maligna severa.

Contraindicaciones: Imukin® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al interferón gamma, hipersensibilidad conocida a interferones estrechamente relacionados o a cualquier otro componente del producto.

Precauciones y advertencias: Imukin® debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de cardiopatía, ya que pueden experimentar exacerbaciones autolimitadas por su condición Cardíaca a dosis de 250 µg/m²/día o mayor, como fue observado en algunos ensayos clínicos.

Sin embargo no se han demostrado efectos cardiotóxicos directos. Se debe ejercer precaución cuando se traten pacientes con trastornos convulsivos y/o compromiso de la función del sistema nervioso central.

En forma similar, para los pacientes con enfermedad hepática grave o insuficiencia renal severa, puesto que existe la posibilidad de que pueda ocurrir a la acumulación de interferón, al administrarlo en forma repetida.

Neutropenia y trombocitopenia reversible, las cuales pueden ser severas y dosis dependiente, han sido observadas durante terapia con Imukin®. Se debe tener cuidado cuando se administre Imukin® a pacientes con mielosupresión.

Se debe tener cuidado en pacientes con insuficiencia hepática. Se han observado elevaciones de la AST y/o ALT durante la terapia con Imukin®, incluso a los 7 días de iniciado tratamiento. La incidencia parece ser más elevada en pacientes menores de 1 año de edad comparado con otros niños mayores. La elevación de las transaminasas fueron reversibles con reducción en la dosis o interrupción del tratamiento con Imukin®.

Debe evitarse la administración simultánea de interferón gamma con otras preparaciones de proteína sérica heteróloga o preparaciones inmunológicas (por ej.vacunas), debido al riesgo de una respuesta inmune inesperada, o exagerada.

Aún cuando se administre a la dosis recomendada de 50 µg/m² mediante inyección subcutánea, Imukin® puede afectar la habilidad para conducir vehículos u operar maquinaria. Este efecto puede incrementarse con el alcohol.

Se debe informar a los pacientes tratados con Imukin®, así como a sus padres, sobre los beneficios y riesgos potenciales asociados con el tratamiento. Si el médico considera conveniente su utilización en la casa, debe impartir las instrucciones sobre el uso apropiado.

Además de los exámenes normalmente requeridos para monitorizar a los pacientes con EGC, u osteopetrosis maligna severa deben practicarse las siguientes pruebas antes de iniciar terapia con Imukin® en los periodos apropiados, definidos por el médico tratante: pruebas hematológicas, incluyendo recuento celular sanguíneo completo, recuento diferencial y plaquetario; química sanguínea, incluyendo pruebas de función renal y hepática; Uroanálisis.

Se han examinado en estudios clínicos más de 900 pacientes tratados con Imukin® como agente único, con el fin de investigar la presencia de anticuerpo al interferón gamma, mediante un ensayo de radioinmunoprecipitación sensible, el cual detecta anticuerpo neutralizante así como no neutralizante. En un solo paciente el ensayo realizado fue positivo; sin embargo las muestras subsiguientes fueron negativas. Como el interferón gamma, presente en Imukin® es una proteína exógena, sería prudente monitorizar los pacientes periódicamente, así como la presencia de anticuerpos.

El tapón del vial de vidrio con Imukin® contiene caucho natural (un derivado del látex) que puede causar reacciones alérgicas.

Reacciones adversas: La toxicidad clínica y de laboratorio asociada con estudios múltiples dosis de Imukin®, son dependientes de las dosis, vía de administración y horario de toma.

Los eventos adversos más comunes incluyen síntomas gripales como fiebre, cefalea, escalofrío, mialgia o fatiga, cuya severidad puede disminuir a medida que continúa el tratamiento. Puede utilizarse acetaminofén para aminorar estos efectos.

Desordenes de la sangre y del sistema linfático:

- Neutropenia
- Trombocitopenia

Trastornos metabólicos y nutricionales:

- Hiponatremia *

- Hipoglucemia *
- Hipertrigliceridemia *

Trastornos psiquiátricos:

- Depresión
- Estado confusional*
- Desorientación *
- Alucinaciones *

Trastornos del sistema nervioso:

- Convulsiones *
- Marcha parkinsoniana *
- Temblor parkinsoniano *
- Alteraciones en la marcha *

Trastornos cardíacos:

- Insuficiencia cardíaca *
- Infarto de miocardio *
- Taquiarritmia *
- Bloqueo auriculoventricular *

Trastornos vasculares:

- Ataque isquémico transitorio *
- Trombosis venosa profunda *
- Embolia pulmonar*
- Hipotensión *
- Síncope *

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

- Enfermedad pulmonar intersticial *
- Broncoespasmo *
- Taquipnea *

Trastornos gastrointestinales:

- Diarrea
- Vómitos
- Náuseas

- **Pancreatitis (incluyendo desenlace mortal) ***
- **Hemorragia gastrointestinal ***
- **Dolor abdominal**

Trastornos hepatobiliares:

- **Incrmento de las enzimas hepáticas**
- **Insuficiencia hepática ***

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- **Erupción**
- **(Exacerbación de) dermatomiositis ***

trastornos musculo esqueléticos y del tejido conectivo:

- **Mialgia**
- **Artralgia**
- **Lupus eritematoso sistémico ***
- **Dolor de espalda**

Trastornos renales y urinarios:

- **Insuficiencia renal (reversible) ***
- **Proteinuria**

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:

- **Fiebre**
- **Dolor de cabeza**
- **Escalofríos**
- **Fatiga**
- **Dolor en el lugar de inyección**
- **Molestias en el tórax ***

Paraclínicos:

- **Auto anticuerpos positivos ***

***Estas reacciones adversas se observaron en los ensayos clínicos de otras condiciones distintas a las indicaciones registradas GC y osteopetrosis y por lo general en dosis más altas de las recomendadas**

Interacciones:

No existe evidencia de que Imukin® reduzca la eficacia de antibióticos o glucocorticoides en pacientes con EGC, pacientes con osteopetrosis maligna.

Las interacciones medicamentosas observadas con Imukin® son similares a las encontradas con otros interferones en experimentos animales.

Teóricamente es posible que los medicamentos hepatotóxicos y/o nefrotóxicos puedan ejercer un efecto sobre la depuración de Imukin®. Se desconocen los efectos de otros agentes comúnmente administrados a pacientes con EGC u osteopetrosis maligna severa, por Ej. Antiinflamatorios, Aines, teofilina, inmunosupresores y citostáticos, sobre los efectos celulares agudos inducidos por el interferón gamma y por lo tanto sobre su efecto terapéutico en los pacientes EGC.

Teóricamente, la administración concomitante de preparaciones de proteína sérica heteróloga o preparaciones inmunológicas (por Ej. Vacunas), puede aumentar la inmogenicidad de Imukin®.

Potencialmente, Imukin® puede alterar la vida media de medicamentos administrados simultáneamente, los cuales sean metabolizados por el sistema citocromo p-450.

La utilización concurrente de medicamentos que posean efectos neurotóxicos (incluyendo efectos sobre el sistema nervioso central), hematotóxicos, mielosupresores o cardiotoxicos, pueden aumentar la toxicidad de los interferones en estos sistemas.

No debe mezclarse Imukin® con otros medicamentos en la misma jeringa.

Vía de administración:

Vía subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de Imukin® para inyección, en pacientes con EGC u osteopetrosis maligna severa es de 50 µg/m² tres veces a la semana, para aquellos pacientes cuya superficie corporal sea mayor de 0.5 m², y 1.5 µg/kg/dosis para aquellos cuya superficie corporal sea igual o menor de 0.5 m².

El volumen realmente extraído debe controlarse antes de la inyección. La inyección debe administrarse vía subcutánea, preferiblemente en la noche. Los sitios óptimos para la inyección son el deltoides derecho e izquierdo, y el muslo anterior. Imukin® puede ser administrado por un médico, enfermera, miembro de la familia, o el mismo paciente, con la condición de que estén debidamente entrenados para la administración de inyecciones subcutáneas.

La formulación no contiene ningún preservativo. Una vez abierto, el contenido de una ampolla debe utilizarse inmediatamente. La porción no usada de cualquier ampolla, debe desecharse.

Aunque aún no se han establecido la dosis más beneficiosa de Imukin®, no se recomiendan dosis mayores a las mencionadas arriba, puesto que tampoco se han establecido la eficacia de dosis mayores o menores. Si ocurren reacciones severas, debe modificarse la dosis (reducción del 50%), o suspender el tratamiento hasta que se reduzcan las reacciones adversas

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma farmacológica: 18.5.0.0.N40

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto 20130607 y la información para prescribir versión CCDS No. 0145-09 del 7 de Junio de 2013 para el producto de la referencia.

3.2.3.10 LACTEOL FORT SOBRES

Expediente : 19959451
Radicado : 2016168767 / 2017110240
Fecha : 03/08/2017
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada sobre contiene 340mg de Lactobacillus LB Lacteol 10 Billones y 160 mg de medio de cultivo fermentado (Neutralizado)

Forma farmacéutica: Polvo para Reconstituir a suspensión

Indicaciones: Coadyuvante en el manejo de la diarrea secundaria a alteración de flora intestinal inducida por antibióticos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Advertencias especiales

- La rehidratación es esencial cuando se tratan infantes con diarrea aguda. En niños menores de 6 años, se debe considerar sistemáticamente. La rehidratación se debe hacer vía una solución de rehidratación oral o intravenosamente.
- Las soluciones de rehidratación oral se deben usar como tratamiento de primera línea si la pérdida de peso está por debajo del 10 %, y si no hay signos de shock.

Se recomienda usar soluciones destinadas para este fin, y cumplir con las guías para la reconstitución y el uso

- La concentración de Na⁺ debe estar entre 30 y 60 mmol/ l; soluciones con contenido menor de sodio (30 mmol / l) están reservadas para casos de rehidratación menos severos.
- La suplementación con cloro y potasio es necesaria para corregir las pérdidas digestivas.
- La concentración recomendada de glucosa está entre 74 y 110 mmol / l.
- La adición de proteínas hidrolizadas o de aminoácidos no parece mejorar la rehidratación ni el estatus nutricional.

Es esencial ofrecer al niño una bebida en forma regular, por ejemplo cada 15 minutos. Como guía, el volumen propuesto de solución de rehidratación oral debe ser equivalente a la pérdida de peso, i.e 50 a 100 ml /kg para deshidratación que resulta en la pérdida del 5 al 10 % del peso corporal.

Se debe preferir a rehidratación intravenosa en casos de:

- Deshidratación severa, pérdida del peso corporal por encima del 10 %
- Signos de shock hipovolémico:
- Vómito sin control que impide el uso de la vía oral.
- En adultos y en niños mayores de 6 años, si la diarrea persiste después de 2 días de tratamiento, se debe reevaluar el camino a seguir.
- Esta medicación contiene lactosa y sucrosa. Su uso no está recomendado en pacientes con intolerancia a la galactosa o a la fructosa, o con galactosemia congénita, deficiencia de lactasa Lapp o de sucrasa-isomaltasa, o síndrome de malabsorción de glucosa-galactosa (enfermedades hereditarias raras)
- Pacientes con historia de alergias a la proteína de la leche de vaca no deben tomar **LACTEOL 340 mg polvo para suspensión oral.**

Precauciones de uso

En infantes y niños menores de 6 años, las guías para el uso y para el método de reconstitución de las sales de rehidratación oral que se puedan prescribir, deben ser explicadas en forma clara y precisa.

Se debe considerar la eliminación de la leche y de los productos de la leche, con base en cada caso individual.

El paciente debe ser informado sobre la necesidad de:

- rehidratarse tomando muchos fluidos que contengan azúcar y sal, con el fin de compensar los fluidos perdidos debidos a la diarrea (los adultos deben tomar aproximadamente 2 litros de agua al día).
- Alimentarse durante la diarrea:
- evitando ciertos alimentos, especialmente vegetales crudos, frutas, vegetales verdes, alimentos condimentados así como alimentos y bebidas helados.
- Prefiriendo la carne asada y el arroz.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se anticipan efectos durante el embarazo, pues la exposición sistémica a Lacteol es despreciable. Lacteol se puede usar durante el embarazo.

Lactancia

No se anticipan efectos en los recién nacidos / niños amamantados, debido a que la exposición sistémica de las mujeres lactantes a Lacteol es despreciable.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto en la fertilidad humana.

Efectos en la capacidad para conducir vehículos y usar máquinas

Lacteol no tiene influencia o es despreciable, sobre la capacidad para conducir vehículos y usar máquinas.

Reacciones adversas:

Efectos indeseables

Desde la comercialización de Lacteol, se han reportado los siguientes efectos indeseables con frecuencia desconocida, (no se puede estimar a partir de los datos disponibles), y se enumeran a continuación por clase de órgano:

Trastornos del sistema inmune: Hipersensibilidad

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Urticaria y eritema nudoso.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción.

Vía de administración: Vía oral.

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

Para administración oral

La dosis es de 1 a 2 sachets por día, dependiendo de la gravedad de los síntomas.

La dosis se puede aumentar a 3 sachets en el primer día de tratamiento.

Colocar el contenido del sachet en medio vaso de agua o en un biberón con agua. Revolver / agitar para disolver y luego beber

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017008261 emitido mediante Acta No. 05 de 2017, numeral 3.1.3.4, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos y con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión Julio 2017
- Información para prescribir versión Julio 2017

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2017, numeral 3.1.3.4., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada sobre contiene 340mg de Lactobacillus LB Lacteol 10 Billones y 160 mg de medio de cultivo fermentado (Neutralizado)

Forma farmacéutica: Polvo para Reconstituir a suspensión

Indicaciones: Coadyuvante en el manejo de la diarrea secundaria a alteración de flora intestinal inducida por antibióticos

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Advertencias especiales

- La rehidratación es esencial cuando se tratan infantes con diarrea aguda

En niños menores de 6 años, se debe considerar sistemáticamente.

La rehidratación se debe hacer vía una solución de rehidratación oral o intravenosamente.

- Las soluciones de rehidratación oral se deben usar como tratamiento de primera línea si la pérdida de peso está por debajo del 10 %, y si no hay signos de shock.

Se recomienda usar soluciones destinadas para este fin, y cumplir con las guías para la reconstitución y el uso

- La concentración de Na⁺ debe estar entre 30 y 60 mmol/ l; soluciones con contenido menor de sodio (30 mmol / l) están reservadas para casos de rehidratación menos severos.
- La suplementación con cloro y potasio es necesaria para corregir las pérdidas digestivas.
- La concentración recomendada de glucosa está entre 74 y 110 mmol / l.
- La adición de proteínas hidrolizadas o de aminoácidos no parece mejorar la rehidratación ni el estatus nutricional.

Es esencial ofrecer al niño una bebida en forma regular, por ejemplo cada 15 minutos. Como guía, el volumen propuesto de solución de rehidratación oral debe ser equivalente a la pérdida de peso, i.e 50 a 100 ml /kg para deshidratación que resulta en la pérdida del 5 al 10 % del peso corporal.

Se debe preferir a rehidratación intravenosa en casos de:

- Deshidratación severa, pérdida del peso corporal por encima del 10 %
- Signos de shock hipovolémico:
- Vómito sin control que impide el uso de la vía oral.
- En adultos y en niños mayores de 6 años, si la diarrea persiste después de 2 días de tratamiento, se debe reevaluar el camino a seguir.
- Esta medicación contiene lactosa y sucrosa. Su uso no está recomendado en pacientes con intolerancia a la galactosa o a la fructosa, o con galactosemia congénita, deficiencia de lactasa Lapp o de sucrasa-isomaltasa, o síndrome de malabsorción de glucosa-galactosa (enfermedades hereditarias raras)

- **Pacientes con historia de alergias a la proteína de la leche de vaca no deben tomar LACTEOL 340 mg polvo para suspensión oral.**

Precauciones de uso

En infantes y niños menores de 6 años, las guías para el uso y para el método de reconstitución de las sales de rehidratación oral que se puedan prescribir, deben ser explicadas en forma clara y precisa.

Se debe considerar la eliminación de la leche y de los productos de la leche, con base en cada caso individual.

El paciente debe ser informado sobre la necesidad de:

- **rehidratarse tomando muchos fluidos que contengan azúcar y sal, con el fin de compensar los fluidos perdidos debidos a la diarrea (los adultos deben tomar aproximadamente 2 litros de agua al día).**
- **Alimentarse durante la diarrea:**
- **evitando ciertos alimentos, especialmente vegetales crudos, frutas, vegetales verdes, alimentos condimentados así como alimentos y bebidas helados.**
- **Prefiriendo la carne asada y el arroz.**

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se anticipan efectos durante el embarazo, pues la exposición sistémica a Lacteol es despreciable. Lacteol se puede usar durante el embarazo.

Lactancia

No se anticipan efectos en los recién nacidos / niños amamantados, debido a que la exposición sistémica de las mujeres lactantes a Lacteol es despreciable.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto en la fertilidad humana.

Efectos en la capacidad para conducir vehículos y usar máquinas

Lacteol no tiene influencia o es despreciable, sobre la capacidad para conducir vehículos y usar máquinas.

Reacciones adversas:

Efectos indeseables

Desde la comercialización de Lacteol, se han reportado los siguientes efectos indeseables con frecuencia desconocida, (no se puede estimar a partir de los datos disponibles), y se enumeran a continuación por clase de órgano:

Trastornos del sistema inmune: Hipersensibilidad

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Urticaria y eritema nudoso.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción.

Vía de administración: Vía oral.

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

Para administración oral

La dosis es de 1 a 2 sachets por día, dependiendo de la gravedad de los síntomas.

La dosis se puede aumentar a 3 sachets en el primer día de tratamiento.

Colocar el contenido del sachet en medio vaso de agua o en un biberón con agua. Revolver / agitar para disolver y luego beber

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.1.13.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión Julio 2017 y la información para prescribir versión Julio 2017 para el producto de la referencia.

3.2.3.11 CERVARIX VACUNA

Expediente : 19981555

Radicado : 2017112287

Fecha : 08/08/2017

Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A

Composición:

Cada vial por 0.5mL contiene 20mcg de L1 del virus del papiloma humano tipo 16 + 20mcg de L1 del virus del papiloma humano tipo 18

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones: Cervarix™ está indicada para mujeres desde los 9 a 45 años de edad y en hombres de 10 a 26 años de edad para la prevención de infección persistente, lesiones anogenitales premalignas (de cérvix, vulvares, vaginales y anales), y casos de cáncer de cérvix, vulvar, vaginal y anal (carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma) causados por Virus del Papiloma Humano (VPH) oncogénicos serotipos 16 y 18.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes de la vacuna.

Los individuos que desarrollen síntomas indicativos de hipersensibilidad después de recibir una dosis de la vacuna no deben recibir más dosis.

La administración de Cervarix debe posponerse en individuos que padezcan una enfermedad febril aguda grave. Sin embargo, la presencia de una infección leve como una infección respiratoria leve del tracto respiratorio superior o de fiebre leve no es una contraindicación para la vacunación.

Precauciones y advertencias:

Es buena práctica clínica que la vacunación sea precedida por una revisión del historial médico (especialmente en cuanto a la vacunación previa y la ocurrencia posible de eventos adversos) y un examen clínico.

Como sucede en todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento de tratamiento y supervisión médica apropiada en caso de reacciones anafilácticas raras después de la administración de la vacuna.

Sincope (desmayos) puede presentarse después de la vacunación o incluso antes, como una respuesta psicogénica a la inyección de la aguja, algunas veces asociados con caídas. Durante la recuperación, esto puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como déficit visual transitorio, parestesia y movimientos tónico clónicos en los miembros. Por lo tanto, se debe realizar observación cuidadosa de los pacientes por 15 minutos después de la aplicación de la vacuna. Es importante que se disponga de procedimientos para evitar daños causados por las pérdidas de conocimiento.

En ningún caso deberá administrarse Cervarix™ por vía intravascular o intradérmica. No se tienen datos sobre la administración subcutánea de Cervarix™.

Como sucede con otras vacunas administradas por vía intramuscular, Cervarix™ deberá administrarse con precaución a personas con trombocitopenia o cualquier

trastorno de la coagulación, ya que en estos pacientes puede producirse una hemorragia después de la administración intramuscular.

Como con otras vacunas, es posible que no se induzca una respuesta inmunoprotectora en todas las personas vacunadas.

CervarixTM es una vacuna profiláctica. No busca prevenir la progresión de las lesiones debidas al VPH presentes al momento de la vacunación. CervarixTM no ofrece protección frente a todos los tipos oncogénicos del VPH.

La vacunación es una prevención primaria y no es un sustituto de los programas de detección temprana de anormalidades del cuello del útero, (prevención secundaria) o de la adopción de precauciones contra la exposición al VPH y las enfermedades de transmisión sexual.

Excepto por los sujetos con infección asintomática por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) de quienes se disponen datos limitados (ver Farmacodinamia), no hay información sobre el uso de CervarixTM en sujetos con respuesta inmune reducida, como los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor. Es posible que en estos pacientes no se obtenga la respuesta inmune adecuada.

No se ha establecido totalmente la duración de la protección. Se ha observado una eficacia protectora sostenida durante al menos 9.4 años después de la primera dosis. Se están realizando estudios a largo plazo para establecer la duración de la protección.

Los tapones de las jeringas pre-llenadas pueden contener látex de caucho natural que puede causar reacciones alérgicas en personas sensibles al látex.

Reacciones adversas:

Datos de Estudios Clínicos

En estudios clínicos, se administró un total de aproximadamente 45,000 dosis de CervarixTM a aproximadamente 16,000 participantes femeninos de 9-72 años de edad; y se administraron aproximadamente 7,800 dosis a aproximadamente 2,600 participantes masculinos de 10-18 años de edad. Se realizó un seguimiento de estas participantes para evaluar la seguridad de la vacuna.

La reacción observada con mayor frecuencia después de la administración de la vacuna fue dolor en el sitio de la inyección, que se produjo después del 78% de todas las dosis. La mayoría de estas reacciones fueron de leves a moderadas en severidad, y no fueron de larga duración.

Las reacciones adversas que se consideraron por lo menos posiblemente relacionadas con la vacunación se han clasificado por su frecuencia.

Las frecuencias notificadas son las siguientes:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Infrecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)

Muy infrecuentes ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)

Infecciones e infestaciones:

Infrecuentes: infección de las vías respiratorias altas

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático:

Infrecuente: linfadenopatía

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes: cefalea

Infrecuentes: mareos

Trastornos digestivos:

Frecuentes: gastrointestinales, incluidas las náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal

Trastornos de la piel y de los tejidos blandos:

Frecuentes: comezón/prurito, erupción, urticaria

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo, y óseos:

Muy frecuentes: mialgia

Frecuentes: artralgia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy frecuentes: reacciones en el sitio de la inyección, incluyendo dolor, rubor e inflamación, fatiga.

Frecuentes: fiebre (≥ 38 °C)

Infrecuentes: otras reacciones en el sitio de la inyección, como induración, parestesia local.

Datos poscomercialización

Alteraciones en el sistema inmune:

Muy infrecuentes: reacciones alérgicas (incluyendo reacciones anafilácticas y anafilactoides), angioedema.

Alteraciones en el sistema nervioso:

Muy infrecuentes: síncope o respuestas vasovagales a la inyección, algunas veces acompañados de movimientos tónico-clónicos

Interacciones:

Uso con otras vacunas

CervarixTM puede administrarse de manera concomitante con cualquiera de las siguientes vacunas: vacuna antigénica reducida, antidifteria-antitetánica.

antipertussis acelular (dTpa), vacuna de poliovirus inactivado (VPI) y la vacuna combinada dTpa-VPI; vacuna contra la hepatitis A (inactivada) (HepA), vacuna contra la hepatitis B recombinante (ADNr) (HepB) y la vacuna HepA-HepB combinada.

La administración de CervarixTM al mismo tiempo que TwinrixTM (vacuna HepA-HepB com-binada) no ha mostrado ninguna interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anti-cuerpos frente a los antígenos de VPH y de hepatitis A. Los títulos medios geométricos de anticuerpos anti-HBs fueron más bajos en el caso de la coadministración, pero la importancia clínica de esta observación se desconoce debido a que los índices de seroprotección no se ven afectados. La proporción de sujetos que alcanzaron niveles de anticuerpos anti-HBs ≥ 10 mIU/ml fue de 98.3% para la vacunación concomitante y de 100% para TwinrixTM solo.

Si se va administrar CervarixTM al mismo tiempo que otras vacunas inyectables, las vacunas deberán administrarse siempre en sitios distintos de inyección.

Uso con anticonceptivos hormonales

En estudios de eficacia clínica, aproximadamente 60% de las mujeres vacunadas con CervarixTM usaban anticonceptivos hormonales. No se tiene evidencia de que el uso de anticonceptivos hormonales afecte la eficacia de CervarixTM.

Uso con medicamentos inmunosupresores sistémicos

Como ocurre con otras vacunas, puede esperarse que, en los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, no se obtenga una respuesta inmune adecuada.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

El programa de vacunación dependerá de la edad del sujeto.

Edad al momento de la primera inyección	Inmunización y programa
9 hasta 14 años inclusive	Dos dosis de 0,5 ml cada una. La segunda dosis administrada entre 5 y 13 meses después de la primera dosis* o Tres dosis de 0,5 ml cada

	una a los 0, 1 y 6 meses**
A partir de los 15 años	Tres dosis de 0,5 ml cada una a los 0, 1 y 6 meses**

*Si la segunda dosis de la vacuna se administra antes del 5to mes posterior a la primera dosis, siempre se debe administrar una tercera dosis.

**Si fuese necesario tener flexibilidad en el programa de vacunación, la segunda dosis podría administrarse entre 1 mes y 2,5 meses después de la primera dosis y la tercera dosis entre 5 y 12 meses después de la primera dosis.

Aunque no se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo, se ha observado que se produce una respuesta anamnésica después de la administración de una dosis adicional (ver Farmacodinamia).

Cervarix™ se aplica como inyección intramuscular, en la región deltoidea

Condición de venta: Uso Institucional

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inseto Versión GDS24-IPI19 del 2 de marzo de 2015
- Información para prescribir Versión GDS24-IPI19 del 2 de marzo de 2015

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial por 0.5mL contiene 20mcg de L1 del virus del papiloma humano tipo 16 + 20mcg de L1 del virus del papiloma humano tipo 18

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones: CervarixTM está indicada para mujeres desde los 9 a 45 años de edad y en hombres de 10 a 26 años de edad para la prevención de infección persistente, lesiones anogenitales premalignas (de cérvix, vulvares, vaginales y anales), y casos de cáncer de cérvix, vulvar, vaginal y anal (carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma) causados por Virus del Papiloma Humano (VPH) oncogénicos serotipos 16 y 18.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes de la vacuna.

Los individuos que desarrollen síntomas indicativos de hipersensibilidad después de recibir una dosis de la vacuna no deben recibir más dosis.

La administración de Cervarix debe posponerse en individuos que padezcan una enfermedad febril aguda grave. Sin embargo, la presencia de una infección leve como una infección respiratoria leve del tracto respiratorio superior o de fiebre leve no es una contraindicación para la vacunación.

Precauciones y advertencias:

Es buena práctica clínica que la vacunación sea precedida por una revisión del historial médico (especialmente en cuanto a la vacunación previa y la ocurrencia posible de eventos adversos) y un examen clínico.

Como sucede en todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento de tratamiento y supervisión médica apropiada en caso de reacciones anafilácticas raras después de la administración de la vacuna.

Sincope (desmayos) puede presentarse después de la vacunación o incluso antes, como una respuesta psicogénica a la inyección de la aguja, algunas veces asociados con caídas. Durante la recuperación, esto puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como déficit visual transitorio, parestesia y movimientos tónico clónicos en los miembros. Por lo tanto, se debe realizar observación cuidadosa de los pacientes por 15 minutos después de la aplicación de la vacuna. Es importante que se disponga de procedimientos para evitar daños causados por las pérdidas de conocimiento.

En ningún caso deberá administrarse CervarixTM por vía intravascular o intradérmica. No se tienen datos sobre la administración subcutánea de CervarixTM.

Como sucede con otras vacunas administradas por vía intramuscular, CervarixTM deberá administrarse con precaución a personas con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, ya que en estos pacientes puede producirse una hemorragia después de la administración intramuscular.

Como con otras vacunas, es posible que no se induzca una respuesta inmunoprotectora en todas las personas vacunadas.

CervarixTM es una vacuna profiláctica. No busca prevenir la progresión de las lesiones debidas al VPH presentes al momento de la vacunación. CervarixTM no ofrece protección frente a todos los tipos oncogénicos del VPH.

La vacunación es una prevención primaria y no es un sustituto de los programas de detección temprana de anomalías del cuello del útero, (prevención secundaria) o de la adopción de precauciones contra la exposición al VPH y las enfermedades de transmisión sexual.

Excepto por los sujetos con infección asintomática por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) de quienes se disponen datos limitados, no hay información sobre el uso de CervarixTM en sujetos con respuesta inmune reducida, como los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor. Es posible que en estos pacientes no se obtenga la respuesta inmune adecuada.

No se ha establecido totalmente la duración de la protección. Se ha observado una eficacia protectora sostenida durante al menos 9.4 años después de la primera dosis. Se están realizando estudios a largo plazo para establecer la duración de la protección.

Los tapones de las jeringas pre-llenadas pueden contener látex de caucho natural que puede causar reacciones alérgicas en personas sensibles al látex.

Reacciones adversas:

Datos de Estudios Clínicos

En estudios clínicos, se administró un total de aproximadamente 45,000 dosis de CervarixTM a aproximadamente 16,000 participantes femeninos de 9-72 años de edad; y se administraron aproximadamente 7,800 dosis a aproximadamente 2,600 participantes masculinos de 10-18 años de edad. Se realizó un seguimiento de estas participantes para evaluar la seguridad de la vacuna.

La reacción observada con mayor frecuencia después de la administración de la vacuna fue dolor en el sitio de la inyección, que se produjo después del 78% de todas las dosis. La mayoría de estas reacciones fueron de leves a moderadas en severidad, y no fueron de larga duración.

Las reacciones adversas que se consideraron por lo menos posiblemente relacionadas con la vacunación se han clasificado por su frecuencia.

Las frecuencias notificadas son las siguientes:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Infrecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)

Muy infrecuentes ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)

Infecciones e infestaciones:

Infrecuentes: infección de las vías respiratorias altas

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático:

Infrecuente: linfadenopatía

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes: cefalea

Infrecuentes: mareos

Trastornos digestivos:

Frecuentes: gastrointestinales, incluidas las náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal

Trastornos de la piel y de los tejidos blandos:

Frecuentes: comezón/prurito, erupción, urticaria

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo, y óseos:

Muy frecuentes: mialgia

Frecuentes: artralgia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy frecuentes: reacciones en el sitio de la inyección, incluyendo dolor, rubor e inflamación, fatiga.

Frecuentes: fiebre (≥ 38 °C)

Infrecuentes: otras reacciones en el sitio de la inyección, como induración, parestesia local.

Datos poscomercialización

Alteraciones en el sistema inmune:

Muy infrecuentes: reacciones alérgicas (incluyendo reacciones anafilácticas y anafilactoides), angioedema.

Alteraciones en el sistema nervioso:

Muy infrecuentes: síncope o respuestas vasovagales a la inyección, algunas veces acompañados de movimientos tónico-clónicos

Interacciones:

Uso con otras vacunas

CervarixTM puede administrarse de manera concomitante con cualquiera de las siguientes vacunas: vacuna antigénica reducida antidiftérica-antitetánica-antipertussis acelular (dTpa), vacuna de poliovirus inactivado (VPI) y la vacuna combinada dTpa-VPI; vacuna contra la hepatitis A (inactivada) (HepA), vacuna contra la hepatitis B recombinante (ADNr) (HepB) y la vacuna HepA-HepB combinada.

La administración de CervarixTM al mismo tiempo que TwinrixTM (vacuna HepA-HepB com-binada) no ha mostrado ninguna interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anti-cuerpos frente a los antígenos de VPH y de hepatitis A. Los títulos medios geométricos de anticuerpos anti-HBs fueron más bajos en el caso de la coadministración, pero la importancia clínica de esta observación se desconoce debido a que los índices de seroprotección no se ven afectados. La proporción de sujetos que alcanzaron niveles de anticuerpos anti-HBs \geq 10 mIU/ml fue de 98.3% para la vacunación concomitante y de 100% para TwinrixTM solo.

Si se va administrar CervarixTM al mismo tiempo que otras vacunas inyectables, las vacunas deberán administrarse siempre en sitios distintos de inyección.

Uso con anticonceptivos hormonales

En estudios de eficacia clínica, aproximadamente 60% de las mujeres vacunadas con CervarixTM usaban anticonceptivos hormonales. No se tiene evidencia de que el uso de anticonceptivos hormonales afecte la eficacia de CervarixTM.


Uso con medicamentos inmunosupresores sistémicos

Como ocurre con otras vacunas, puede esperarse que, en los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, no se obtenga una respuesta inmune adecuada.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

El programa de vacunación dependerá de la edad del sujeto.

Edad al momento de la primera inyección	Inmunización y programa
	

<p style="text-align: center;">9 hasta 14 años inclusive</p>	<p>Dos dosis de 0,5 ml cada una. La segunda dosis administrada entre 5 y 13 meses después de la primera dosis*</p> <p style="text-align: center;">o</p> <p>Tres dosis de 0,5 ml cada una EL DIA DE INICIO, Y LAS OTRAS 1 y 6 meses DESPUES**</p>
<p style="text-align: center;">A partir de los 15 años</p>	<p>Tres dosis de 0,5 ml cada una EL DIA DE INICIO, Y LAS OTRAS 1 y 6 meses DESPUES**</p>

*Si la segunda dosis de la vacuna se administra antes del 5to mes posterior a la primera dosis, siempre se debe administrar una tercera dosis.

**Si fuese necesario tener flexibilidad en el programa de vacunación, la segunda dosis podría administrarse entre 1 mes y 2,5 meses después de la primera dosis y la tercera dosis entre 5 y 12 meses después de la primera dosis.

Aunque no se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo, se ha observado que se produce una respuesta anamnésica después de la administración de una dosis adicional.

Cervarix™ se aplica como inyección intramuscular, en la región deltoidea

Condición de venta: Uso Institucional

Norma farmacológica: 18.1.1.0.N20

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.2.3.12 BETA FERON®

Radicado : 2017107229
Fecha : 28/07/2017
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada mL de solución inyectable reconstituida contiene 250 microgramos de interferón recombinante beta - 1b.

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para Reconstituir a Solución Inyectable

Indicaciones: Betaferon® está indicado en Esclerosis Múltiple, eso significa pacientes con:

- Un evento clínico único sugestivo de esclerosis múltiple (EM) ('Síndrome clínicamente aislado'),
- Formas recidivantes de esclerosis múltiple (EM) y
- Esclerosis múltiple (EM) secundaria progresiva con enfermedad activa, evidenciada por recaídas o deterioro neurológico pronunciado en los dos últimos años.

En pacientes con un evento clínico único sugestivo de esclerosis múltiple ('Síndrome clínicamente aislado'),

Betaferon® está indicado para retrasar la progresión a esclerosis múltiple definida y para retrasar la progresión de discapacidad neurológica sostenida.

En la esclerosis múltiple remitente recidivante, Betaferon® está indicado para la reducción de la frecuencia y el grado de gravedad de recaídas clínicas en pacientes ambulatorios (p. ej. pacientes que pueden caminar sin ayuda), caracterizadas por al menos dos ataques de disfunción neurológica durante el período de los dos años precedentes, seguidos por recuperación completa o incompleta.

En la esclerosis múltiple secundaria progresiva, Betaferon® está indicado para la reducción de la frecuencia y gravedad de recaídas clínicas y para retrasar la progresión de la enfermedad

Contraindicaciones:

Contraindicaciones, Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antecedentes de hipersensibilidad a interferón beta natural o recombinante, a la albúmina humana o a cualquiera de los excipientes.

Trastornos psiquiátricos

Se debe informar a los pacientes a ser tratados con Betaferon® que trastornos depresivos e ideación suicida pueden ser efectos adversos del tratamiento y que deben comunicar estos síntomas inmediatamente al médico. En casos raros, estos

síntomas pueden ocasionar intentos de suicidio. Se deben monitorizar estrechamente a los pacientes con depresión e ideación suicida y considerar la interrupción del tratamiento.

Betaferon® debe administrarse con precaución a pacientes con antecedentes de convulsiones.

Pruebas de laboratorio

Además de aquellas pruebas de laboratorio normalmente requeridas para el seguimiento de pacientes con esclerosis múltiple, antes del inicio, a intervalos regulares tras comenzar el tratamiento con Betaferon® y después periódicamente en ausencia de signos y síntomas clínicos, se recomienda realizar recuentos hemáticos completos con fórmula leucocitaria y recuento plaquetario y análisis bioquímicos de sangre, incluyendo pruebas de función hepática.

Se recomienda realizar pruebas de función tiroidea regularmente en pacientes con antecedentes de disfunción tiroidea o cuando estén clínicamente indicadas.

Los pacientes con anemia, trombocitopenia o leucopenia (aislada o en cualquier combinación) pueden requerir una vigilancia más frecuente de los recuentos hemáticos completos, con fórmula leucocitaria y recuento plaquetario.

Trastornos hepatobiliares

Aumentos asintomáticos de las transaminasas séricas, en la mayoría de los casos moderados y pasajeros, se detectaron muy frecuentemente en pacientes tratados con Betaferon® durante los ensayos clínicos.

Al igual que con otros interferones beta, se han comunicado casos de lesión hepática grave, incluyendo insuficiencia hepática. Los eventos más graves ocurrieron a menudo en pacientes expuestos a otros medicamentos o sustancias conocidas por estar asociadas a hepatotoxicidad, o en presencia de enfermedades concomitantes (p. ej. enfermedad maligna con metástasis, infección grave y sepsis, alcoholismo).

Se debe hacer un seguimiento de los pacientes para detectar signos de lesión hepática. Si se detecta un aumento de las transaminasas en suero, debería llevarse a cabo un seguimiento cuidadoso e investigación. Se debe considerar retirar el tratamiento con Betaferon® si los niveles se incrementan de manera significativa, o si van acompañados de signos clínicos como ictericia. En ausencia de evidencia clínica de daño hepático y después de la normalización de las enzimas hepáticas, puede considerarse la reanudación del tratamiento con **seguimiento apropiado de las funciones hepáticas.**

Trastornos cardiacos

Betaferon® debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiaca preexistente significativa, como insuficiencia cardiaca congestiva, arteriopatía coronaria o arritmias. Aunque no hay evidencia de un potencial cardiotoxico directo de Betaferon®, estos pacientes deben monitorizarse para detectar cualquier empeoramiento de su afección cardiaca. Esto se aplica especialmente durante el inicio del tratamiento con Betaferon®, cuando signos y síntomas pseudogripales, frecuentemente asociados a interferones beta, ejercen una sobrecarga cardiaca por fiebre, escalofríos y taquicardia. Esto puede agravar los signos y síntomas cardiacos en pacientes con enfermedad cardiaca preexistente significativa.

Se ha comunicado casos de miocardiopatía: si esto ocurriera y se sospechara alguna relación con Betaferon®, debe interrumpirse el tratamiento.

Trastornos gastrointestinales

Se notificaron casos de pancreatitis con el uso de Betaferon®, con frecuencia asociados a hipertrigliceridemia.

Pruebas complementarias / Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe una inmunogenicidad potencial. La decisión de continuar o suspender el tratamiento se debe basar en todos los aspectos del estado de la enfermedad del paciente en vez de sólo en el estado de la actividad neutralizante.

Trastornos del sistema inmunológico

La administración de citocinas a pacientes con gammapatía monoclonal preexistente se ha asociado al desarrollo del síndrome de extravasación capilar sistémica con signos clínicos parecidos al estado de choque y con desenlace mortal.

Microangiopatía trombótica (MAT):

Vigilar la aparición de manifestaciones clínicas de MAT y, en tal caso, realizar pruebas de laboratorio para comprobar el nivel de plaquetas y la presencia de esquistocitos en sangre, LDH en suero, así como la función renal.

En caso de un diagnóstico de MAT se recomienda suspender de inmediato el tratamiento con interferón beta e iniciar el tratamiento necesario, valorando llevar a cabo el recambio plasmático.

Síndrome nefrótico (SN):

Vigilar periódicamente la función renal y la aparición de signos o síntomas de SN, especialmente en pacientes con alto riesgo de enfermedad renal.

En caso de aparición de SN, se debe iniciar el tratamiento correspondiente y considerar la suspensión del tratamiento con interferón beta.

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración
Pueden presentarse reacciones graves de hipersensibilidad (reacciones agudas graves como broncoespasmo, anafilaxia y urticaria).

Se ha comunicado necrosis en el sitio de inyección (NSI) en pacientes que utilizan Betaferon®. Puede ser extensa y podría incluir la fascia muscular así como el tejido adiposo y, por tanto, pudiendo dar lugar a la formación de cicatrices. A veces se ha requerido desbridamiento y, con menor frecuencia, un injerto de piel, pudiendo tardar la curación hasta 6 meses.

Si el paciente presenta múltiples lesiones debe interrumpirse el tratamiento con Betaferon® hasta su curación.

Los pacientes con lesiones únicas pueden continuar con Betaferon® siempre que la necrosis no sea demasiado extensa, ya que en algunos pacientes se ha producido la curación de la necrosis en el sitio de inyección mientras continuaban con el tratamiento de Betaferon®.

Con objeto de minimizar el riesgo de necrosis en el lugar de inyección, debe aconsejarse a los pacientes:

- usar una técnica de inyección aséptica
- alternar los lugares de inyección con cada dosis

El procedimiento de auto-inyección por el paciente debe ser revisado de manera periódica, especialmente si han aparecido reacciones en el sitio de inyección.

Reacciones adversas: Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias de las RAM comunicadas con Betaferon® se resumen en la tabla siguiente:

Clase de órgano o sistema	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a <1/10	Frecuencia desconocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Disminución del recuento de linfocitos (< 1.500/mm ³) ^X , Disminución del recuento de glóbulos blancos (< 3.000/mm ³) ^X , Descenso del recuento absoluto de neutrófilos (< 1.500/mm ³) ^X	Linfadenopatía	Anemia, Trombocitopenia, Leucopenia

Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones anafilácticas Síndrome de extravasación capilar en gammapatía monoclonal preexistente
Trastornos endocrinos			Trastornos tiroideos, Hipertiroidismo, Hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Incremento de triglicéridos en sangre, Anorexia, Disminución de peso, aumento de peso
Trastornos psiquiátricos			Depresión, Intento de suicidio, Confusión, Ansiedad, Labilidad emocional
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, Insomnio, Incoordinación		Convulsiones, Mareos
Trastornos cardiacos			Cardiomiopatía, Taquicardia, Palpitaciones
Trastornos vasculares		Hipertensión	Vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal		Náusea, Vómito, Pancreatitis, Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Alanina aminotransferasa aumentada (ALAT > 5 veces el basal) ^x	Aspartato aminotransferasa aumentada (ASAT > 5 veces el basal) ^x	Aumento de la bilirrubina sanguínea Gamma-glutamilttransferasa aumentada, Daño hepático (incluyendo hepatitis), Insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Exantema, Trastorno cutáneo		Urticaria, Alopecia, Prurito, Decoloración de la piel
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo	Mialgia, Hipertonía		Artralgia, lupus eritematoso inducido por medicamentos
Trastornos renales y urinarios	Tenesmo vesical		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Impotencia ^b , Metrorragia ^a	Trastorno menstrual, Menorragia
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Reacción en el sitio de inyección (varios tipos ^c), signos y síntomas pseudogripales (Complejo ^d), Dolor, Fiebre, Escalofríos, Edema periférico, Astenia	Necrosis en el lugar de inyección, Dolor torácico, Malestar	Sudoración

* alteración en una prueba de laboratorio
mujeres premenopáusicas
b hombres
o 'Reacción en el sitio de inyección (varios tipos)' incluye todos los eventos adversos que ocurren en el sitio de inyección (excepto necrosis en el lugar de la inyección), es decir, los términos siguientes: reacción en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, hipersensibilidad en la zona de inyección, inflamación en el lugar de inyección, tumefacción en la zona de inyección, dolor en el lugar de inyección, edema en la zona de inyección y atrofia de la zona de inyección.
§ 'Signos y de síntomas pseudogripales complejos' indica síndrome pseudogripal y/o una combinación de al menos dos eventos adversos entre fiebre, escalofríos, mialgia, malestar general, sudoración.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacción de medicamentos con Betaferon®.

El tratamiento de las recidivas con corticosteroides o ACTH durante periodos de hasta 28 días ha sido bien tolerado en pacientes que están recibiendo Betaferon®.

Se ha comunicado que los interferones disminuyen la actividad de enzimas dependientes del citocromo hepático P450 en animales y en los seres humanos. Se debe tener precaución al administrar Betaferon® en combinación con fármacos que tengan un estrecho índice terapéutico y dependan notablemente para su aclaramiento del sistema citocromo hepático P450.

Deberá tenerse precaución con cualquier medicación concomitante que afecte al sistema hematopoyético

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología y método de administración

Método de administración: Inyección subcutánea

Adultos

El tratamiento con Betaferon® deberá iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad.

La dosis recomendada de Betaferon® es de 250 microgramos (8 millones de UI), contenidos en 1 ml de la solución reconstituida, a inyectar por vía subcutánea cada dos días.

En general, se recomienda ajustar la dosis al iniciar el tratamiento.

Los pacientes deben comenzar con 62,5 microgramos (0,25 ml) por vía subcutánea cada dos días e ir aumentando poco a poco hasta una dosis de 250

microgramos (1,0 ml) cada dos días. El período de titulación puede ajustarse conforme a la tolerabilidad individual.

Duración del tratamiento

Al día de hoy, no se conoce durante cuánto tiempo debe ser tratado el paciente. Para la EM remitente recidivante, los datos disponibles de hasta de 5 años sugieren una eficacia sostenida del tratamiento con Betaferon® durante todo el periodo.

Para la EM secundaria progresiva, se ha demostrado eficacia durante un período de dos años con datos limitados durante un periodo de hasta tres años de tratamiento bajo condiciones de ensayos clínicos controlados.

Se ha demostrado eficacia durante un periodo de cinco años en pacientes con un evento clínico único sugestivo de esclerosis múltiple.

Niños y adolescentes

La eficacia y seguridad de Betaferon® no se investigó sistemáticamente en niños y adolescentes menores de 18 años. Sin embargo, los datos limitados sugieren que el perfil de seguridad en adolescentes de 12 años, tratados con 250 microgramos de Betaferon® por vía subcutánea cada dos días, es similar al observado en adultos.

Sólo hay información limitada sobre la utilización de Betaferon® en niños menores de 12 años y, por tanto, Betaferon® no debe administrarse a este grupo de edad

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inseto CCPI Versión 12 (02 de junio de 2015)
- Información para prescribir CCPI Versión 12 (02 de junio de 2015)

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 certificar que el producto no ha tenido modificaciones en su composición y sus procesos de fabricación que pudieran afectar la seguridad y eficacia del producto.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir a las siguientes indicaciones:

Indicaciones:

Betaferon® está indicado en Esclerosis Múltiple, eso significa pacientes con:

- Un evento clínico único sugestivo de esclerosis múltiple (EM) ('Síndrome clínicamente aislado'),
- Formas recidivantes de esclerosis múltiple (EM) y
- Esclerosis múltiple (EM) secundaria progresiva con enfermedad activa, evidenciada por recaídas o deterioro neurológico pronunciado en los dos últimos años.

En pacientes con un evento clínico único sugestivo de esclerosis múltiple ('Síndrome clínicamente aislado'), que presentan un único episodio desmielinizante, con un proceso inflamatorio activo, si es lo suficientemente grave como para justificar un tratamiento con corticosteroides intravenosos, si se han excluido otros diagnósticos, y si se determina que hay un riesgo elevado de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida

Betaferon® está indicado para retrasar la progresión a esclerosis múltiple definida y para retrasar la progresión de discapacidad neurológica sostenida.

En la esclerosis múltiple remitente recidivante, Betaferon® está indicado para la reducción de la frecuencia y el grado de gravedad de recaídas clínicas en pacientes ambulatorios (p. ej. pacientes que pueden caminar sin ayuda), caracterizadas por al menos dos ataques de disfunción neurológica durante el período de los dos años precedentes, seguidos por recuperación completa o incompleta.

En la esclerosis múltiple secundaria progresiva, Betaferon® está indicado para la reducción de la frecuencia y gravedad de recaídas clínicas y para retrasar la progresión de la enfermedad

3.2.3.13 THYROGEN®

Expediente : 19971860
Radicado : 2016173624
Fecha : 02/12/2016
Interesado : Genzyme de Colombia Ltda

Composición: Cada frasco ampolla contiene 1.1mg de Tirotrópina alfa

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para inyección

Indicaciones: Para uso con análisis de tiroglobulina sérica con o sin toma de imágenes con yodo radiactivo para la detección de restos de tiroides y de cáncer de tiroides bien diferenciado, en pacientes tiroidectomizados mantenidos con terapia de supresión hormonal.

Mediante la determinación de los niveles de Tg estimulada por la TSH humana recombinante se puede hacer un seguimiento de los pacientes de bajo riesgo con carcinoma tiroideo bien diferenciado, que tengan niveles indetectables de Tg sérica en tratamiento con terapia de supresión hormonal y que no presenten un aumento de los niveles de Tg producido por estimulación de la TSH humana recombinante.

Thyrogen (tirotropina alfa) está indicado para la estimulación preterapéutica, en combinación con yodo radioactivo en un rango de 30 mCi (1,1 GBq) a 100 mCi (3,7 GBq), para la ablación de restos de tejido tiroideo en pacientes que se han sometido a una tiroidectomía casi total o total por cáncer tiroideo bien diferenciado y que no presentan evidencias de metástasis a distancia del cáncer tiroideo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la hormona estimulante del tiroides de procedencia bovina o humana o a alguno de sus excipientes
Embarazo.

Precauciones y advertencias: Riesgo de accidente cerebrovascular especialmente en mujeres jóvenes

Thyrogen no debe administrarse por vía intravenosa.
Cuando se utiliza como alternativa a la retirada del tratamiento con hormona tiroidea, la combinación del rastreo corporal y el análisis de Tg después de la administración de Thyrogen, asegura la máxima sensibilidad en la detección de restos tiroideos o de cáncer.

Con Thyrogen se pueden producir resultados falsos negativos. Si persiste un alto índice de sospecha de enfermedad metastásica, se debe considerar la realización de un rastreo corporal y un análisis de Tg tras la retirada del tratamiento con hormona tiroidea, para confirmar la presencia de enfermedad.

Se puede esperar la presencia de autoanticuerpos antitiroglobulina en un 18-40% de pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado, que podría dar lugar a resultados falsos negativos en la determinación sérica de Tg. Por lo tanto es necesaria la determinación tanto de anticuerpos antitiroglobulina como de Tg.

Se debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio-riesgo de la administración de Thyrogen en pacientes de edad avanzada de alto riesgo que tienen cardiopatía (p. ej.: cardiopatía valvular, miocardiopatía, enfermedad arterial coronaria y taquiarritmia anterior o actual, incluyendo fibrilación atrial) y no se han sometido a tiroidectomía.

Se sabe que Thyrogen produce una elevación transitoria pero significativa de la concentración de la hormona tiroidea en el suero cuando se administra a pacientes que todavía tienen una cantidad sustancial de tejido tiroideo in situ. Por lo tanto, se debe tener precaución con los pacientes que tienen una cantidad residual significativa de tejido tiroideo.

Todavía no está disponible información a largo plazo sobre el uso de la dosis más baja de yodo radioactivo.

Efecto sobre el crecimiento y/o tamaño tumoral:

En pacientes con cáncer de tiroides, se han notificado varios casos de estimulación del crecimiento tumoral durante la retirada del tratamiento con hormona tiroidea para procedimientos diagnósticos, que se han atribuido a la elevación prolongada de los niveles de la hormona estimulante del tiroides (TSH). Hay una posibilidad teórica de que Thyrogen, al igual que la retirada del tratamiento con hormona tiroidea, pueda estimular el crecimiento del tumor. No se han notificado casos de crecimiento tumoral en los ensayos clínicos con tirotropina alfa, la cual produce un incremento a corto plazo en los niveles de TSH en suero.

Debido a la elevación de los niveles de TSH después de la administración de Thyrogen, los pacientes con cáncer de tiroides metastásico, en particular en espacios limitados como el cerebro, la médula espinal y órbita o enfermedad infiltrante en el cuello, pueden experimentar edema local o hemorragia focal en el lugar donde se encuentran dichas metástasis dando como resultado un aumento del tamaño del tumor. Esto podría provocar síntomas agudos, que dependen de la ubicación anatómica del tejido. Por ejemplo, se ha producido hemiplejía, hemiparesia y pérdida de la visión en pacientes con metástasis en el sistema nervioso central. Se han comunicado casos de edema laríngeo, dificultad respiratoria que requiere traqueotomía y dolor en el lugar de la metástasis después de la administración de Thyrogen. Se recomienda considerar la posibilidad de utilizar un tratamiento previo con corticosteroides en aquellos pacientes en los que el crecimiento del tumor local pudiera afectar a estructuras anatómicas vitales.



Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por inyección; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Consideraciones Posteriores a la Administración de Thyrogen

En los estudios clínicos realizados, la combinación de gammagrafía corporal total y análisis de tiroglobulina después de la administración de Thyrogen aumenta la tasa de detección de restos de tejido tiroideo o cáncer en comparación con cualquiera de las dos pruebas diagnósticas por separado. Como sucede con otras modalidades diagnósticas, falsos negativos pueden presentarse con Thyrogen. Si persiste un alto grado de sospecha de presencia de enfermedad metastásica, debe plantearse la necesidad de realizar después del retiro una GCT y un análisis de Tg confirmatorios.

Pruebas de Laboratorio Útiles en el Monitoreo de los pacientes

No hay pruebas específicas que estén indicadas para el monitoreo rutinario de los pacientes con cáncer de tiroides que han recibido Thyrogen. Por ejemplo, no se recomienda el análisis de rutina de la TSH sérica, ya que puede causar confusión en algunos profesionales que están acostumbrados a ver niveles séricos de TSH mayores de 25 $\mu\text{U/mL}$ en pacientes hipotiroideos con cáncer. Por supuesto, después de la administración de Thyrogen, los niveles séricos de TSH de los pacientes pueden caer por debajo de esos niveles varios días después de la inyección, pero sin menoscabar la utilidad de Thyrogen en la indicación de cáncer.

Efectos sobre la Capacidad de Conducir Vehículos y Utilizar Maquinaria Pesada
Ninguna de la cual se tenga conocimiento en el presente.

Carcinogenicidad, Mutagenicidad y Deterioro de la Fertilidad

No se han realizado estudios de toxicidad a largo plazo en animales para determinar el potencial carcinogénico de Thyrogen. Thyrogen no resultó mutagénico en el ensayo de mutación inversa en bacterias. No se han realizado estudios con Thyrogen para evaluar los efectos sobre la fertilidad.

Embarazo y Lactancia

Embarazo

No se sabe si Thyrogen puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas ni si puede afectar la capacidad reproductora.

Debido a la exposición consecuente del feto a una dosis alta de yodo radiactivo, el uso de Thyrogen no está recomendado en el embarazo. Thyrogen debe ser usado con precaución cuando se administre a mujeres embarazadas.

No se tiene conocimiento. No ha sido investigado ni informado.

Lactancia

No se sabe si el fármaco se excreta en la leche humana.

Debe tenerse precaución cuando se administre Thyrogen a mujeres que estén amamantando.

Empleo en pediatría

No se ha establecido en ensayos clínicos ni la seguridad ni la eficacia en pacientes menores de 18 años.

Empleo en geriatría

Los resultados de los ensayos controlados indican que no hay diferencias en la seguridad y la eficacia de Thyrogen entre los pacientes adultos menores de 65 años y los de más de 65 años.

En los casos de pacientes de edad avanzada de alto riesgo con tumores de tiroides funcionales y/o en pacientes con cardiopatía (p. ej., valvulopatía, miocardiopatía, coronariopatía y taquiarritmia previa o presente) a quienes se administre Thyrogen, debe realizarse una evaluación minuciosa de la relación riesgo/beneficio.

Empleo en insuficiencia renal

No se han identificado el/los órgano/s encargados de la depuración de rhTSH en el humano, pero los estudios de TSH hipofisiaria sugieren la participación del hígado y los riñones. Información proveniente de seguimiento post comercialización, así como información publicada (Jawa, 2003, Mazzaferri, 2000, Driedger, 2006 y Pitoia, 2006), sugieren que la eliminación de Thyrogen es significativamente más lenta en enfermedad renal terminal dependiente de diálisis (IRC, ESRD por sus siglas en inglés), lo que resulta en una elevación prolongada de los niveles de TSH. Los pacientes con IRC que reciben Thyrogen pueden tener niveles marcadamente elevados de TSH por hasta dos semanas después del tratamiento, lo cual puede conducir al aumento del riesgo de dolores de cabeza y náuseas. No hay estudios de esquemas alternativos de dosis de Thyrogen para pacientes con IRC que sirvan como guía de reducción de dosis en esta población.

En pacientes con insuficiencia renal significativa, el especialista en medicina nuclear debe escoger cuidadosamente la dosis de

Reacciones adversas:

Los datos de reacciones adversas derivan de la vigilancia poscomercialización y de los estudios clínicos

Los porcentajes que figuran en la tabla 3 muestran las reacciones adversas sufridas por 481 pacientes con cáncer de tiroides que participaron en los estudios clínicos de la indicación diagnóstica de Thyrogen.

El perfil de seguridad de los pacientes que recibieron Thyrogen como complemento del tratamiento con yodo radiactivo para la ablación de restos tiroideos, y que habían sido sometidos a una tiroidectomía debido a un cáncer de tiroides bien diferenciado, no mostró diferencia del de aquellos pacientes que recibieron Thyrogen para fines diagnósticos.

Los efectos adversos reportados más comunes (> 5%) en los ensayos clínicos fueron náusea (11,9%) y dolor de cabeza (7,3%). Se reportaron reacciones al medicamento en $\geq 1\%$ de los pacientes en los ensayos combinados que se resumen abajo. En algunos estudios, el mismo paciente puede haber participado en ambos estudios, la fase Eutiroidea (Thyrogen) y la fase Hipotiroidea (retiro).

Tabla 3. Resumen de Reacciones Adversas al Medicamento* Durante la Fase Eutiroidea en Todos los Ensayos Clínicos ($\geq 1\%$)

Término elegido	Fase eutiroidea 481 Pacientes n (%)
Evento adverso según MedDRA	
Reacciones adversas muy comunes ($\geq 10\%$)	
Náusea	57 (11,9)
Reacciones adversas comunes ($\geq 1\%$ y < 10%)	
Dolor de cabeza	35 (7,3)
Fatiga	16 (3,3)
Vómitos	14 (2,9)
Mareos	12 (2,5)
Parestesia	8 (1,7)
Astenia	7 (1,5)
Diarrea	6 (1,2)

* Reacción adversa al medicamento se refiere a las experiencias adversas que fueron determinadas por el profesional médico y/o el patrocinador, tener una relación causal.

La administración de Thyrogen puede causar síntomas transitorios (< 48 horas) similares a los de la gripe (también llamados síntomas pseudogripales), que pueden incluir fiebre (> 38 °C), sensación de frío/escalofríos, mialgia/artralgia, fatiga/astenia/malestar, dolor de cabeza (no focal) y sensación de frío.

En los estudios clínicos, en el ámbito poscomercialización y en los programas especiales de tratamiento de los pacientes con enfermedad avanzada ha habido informes muy poco frecuentes de manifestaciones de hipersensibilidad a Thyrogen: urticaria, sarpullido, prurito, rubefacción y signos y síntomas respiratorios.

Después del tratamiento con Thyrogen podría producirse un crecimiento de los restos de tejido tiroideo o de las metástasis. Esto podría provocar síntomas agudos, que dependen de la ubicación anatómica del tejido; por ejemplo, se han producido hemiplejía, hemiparesia y pérdida de la visión en pacientes con metástasis en el sistema nervioso central. También ha habido, después de la administración de Thyrogen, informes de dolor por edema laríngeo en el sitio de la metástasis y distrés respiratorio que requirió de traqueotomía. En pacientes en quienes la expansión del tumor local pueda comprometer estructuras anatómicas vitales, se recomienda considerar la utilización de un tratamiento previo con corticosteroides.

Los datos de farmacovigilancia sobre las reacciones adversas al fármaco en pacientes que recibieron Thyrogen como tratamiento complementario para la ablación de restos de tejido tiroideo con iodo radioactivo que se sometieron a una tiroidectomía debido a un cáncer de tiroides bien diferenciado y de pacientes que recibieron Thyrogen para fines diagnósticos, no difieren de los datos sobre las reacciones adversas al fármaco observadas en los ensayos clínicos. Éstas incluyen dolor de cabeza, fatiga, vómitos, mareos, parestesia, astenia y diarrea.

Interacciones:

Interacciones Medicamentosas y otras Formas de Interacción

Interacciones Fármaco/Fármaco

No se han realizado estudios formales de interacción entre Thyrogen y otros fármacos. En los estudios clínicos no se observaron interacciones entre Thyrogen y las hormonas tiroideas triiodotironina (T3) y tiroxina (T4) al administrarlos simultáneamente.

El empleo de Thyrogen permite la gammagrafía con iodo radioactivo cuando los pacientes se encuentran eutiroideos en tratamiento con T3 y/o T4. Los datos sobre la cinética con iodo radioactivo indican que su depuración es aproximadamente un 50% mayor en estado eutiroideo que en estado hipotiroideo, cuando la función renal se encuentra disminuida, lo que da lugar a una menor retención del iodo radioactivo al momento de la gammagrafía. Este factor debe tenerse en cuenta al seleccionar la actividad de iodo radioactivo que va a usarse en la gammagrafía.

Interacciones Fármaco/Alimentos

Ninguna conocida.

Incompatibilidades Farmacéuticas

Ninguna conocida. El material de inyección no debe mezclarse con otras sustancias.

En los estudios clínicos, la referencia para determinar si los pacientes tenían restos tiroideos o cáncer fue una Tg $\geq 2,0$ ng/mL en la fase hipotiroidea y/o una gammagrafía (ya sea diagnóstica o postratamiento) en la fase hipotiroidea. En este análisis se evaluó si la realización de una prueba de Tg luego de la administración de Thyrogen mejoraba la sensibilidad diagnóstica del análisis de Tg en pacientes con Tg negativa en TSHT, usando un umbral de corte de 2,0 ng/mL. Debe tenerse en cuenta que los niveles de Tg con Thyrogen son en general menores que los niveles de Tg en la fase hipotiroidea y, por tanto, cuando los médicos usen Thyrogen, es posible que tengan que usar un umbral de corte de Tg menor que el que utilizarían con una Tg en la fase hipotiroidea.

El uso de Thyrogen permite la realización de gammagrafías con yodo radiactivo mientras los pacientes están eutiroideos con T3 y/o T4. Los datos de cinética del yodo radiactivo indican que su depuración es aproximadamente un 50% mayor en la fase eutiroidea que en la hipotiroidea, lo que da lugar a una menor retención corporal del yodo radiactivo al momento de la gammagrafía. Esta diferencia en la depuración del yodo radiactivo está causada por la disminución de la función renal en la fase hipotiroidea.

Este factor debe tenerse en cuenta al seleccionar la actividad del yodo radiactivo que va a utilizarse para la gammagrafía.

Vía de administración: Intramuscular (IM)

Dosificación y Grupo Etario: Posología y modo de administración

El esquema posológico recomendado es de dos dosis de 0,9 mg de tirotropina alfa administradas exclusivamente mediante inyección intramuscular, en intervalos de 24 horas (0,9 mg IM cada 24 horas x 2 dosis).

Luego de la reconstitución con 1,2 mL de agua estéril inyectable, se administra 1,0 mL de solución (0,9 mg de tirotropina alfa) mediante inyección intramuscular en la nalga.

El polvo debe ser reconstituido inmediatamente antes de su uso. Cada vial de Thyrogen está previsto para un solo uso.

Después de la reconstitución, y antes de su uso, cada vial debe ser inspeccionado visualmente en busca de materia particulada o decoloración. No se debe utilizar ningún vial que muestre materia particulada o decoloración.

Para la gammagrafía con yodo radiactivo o el tratamiento de ablación del remanente, el yodo radiactivo debe ser administrado 24 horas después de la última inyección de Thyrogen. La gammagrafía de diagnóstico deberá realizarse

48 horas después de la administración del yodo radiactivo, mientras que la gammagrafía postratamiento puede demorarse algunos días adicionales para permitir que disminuya la actividad de fondo.

Para la gammagrafía diagnóstica con yodo radiactivo y Thyrogen se recomiendan los siguientes parámetros, que fueron los utilizados en los estudios clínicos:

- Debe utilizarse una actividad de diagnóstico de 4 mCi (148 mBq) de yodo radiactivo (¹³¹I).
- Las gammagrafías corporales totales deben obtenerse durante un plazo mínimo de 30 minutos y/o deben contener un mínimo de 140.000 conteos.
- Para imágenes únicas (spot) de zonas corporales, el tiempo de exposición debe ser de 10 a 15 minutos o menor, si se alcanza antes el número mínimo de conteos (es decir, 60.000 para una cámara de gran campo visual, 35.000 conteos para una de campo visual pequeño).

En cuanto a la selección de la dosis apropiada de ¹³¹I para la ablación de restos, sírvase consultar

Consideraciones previas a la administración de thyrogen.

Para el análisis de la tiroglobulina (Tg) sérica, la muestra de suero deberá obtenerse 72 horas después de la última inyección de Thyrogen.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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 IPP según SmPC- revisión local sep-2016

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 certificar que el producto no ha tenido modificaciones en su composición y sus procesos de fabricación que pudieran afectar la seguridad y eficacia del producto.

3.2.3.14. **NPLATE®** **NPLATE® 500 mcg**

Expediente : 20027769
Radicado : 2016170455/ 2017080146
Fecha : 07/05/2017
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.

Composición:

- Cada vial de 5 mL contiene 375 mcg de romiplostim polvo para reconstituir a solución.
- Cada vial de 5 mL contiene 625 mcg de romiplostim polvo para reconstituir a solución.

Forma Farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Nplate está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes adultos con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI) crónica:

- Que no fueron sometidos a una esplenectomía o tuvieron una respuesta inadecuada o son intolerantes a los corticoides y las inmunoglobulinas;
- Que fueron sometidos a una esplenectomía y tuvieron una respuesta inadecuada a la esplenectomía

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes o a las proteínas derivadas de *E.coli*.

Precauciones y advertencias:

Se han observado las siguientes advertencias y precauciones especiales o efectos de clase de estimuladores del receptor de trombopoyetina (TPO).

Reaparición de Trombocitopenia y Hemorragia Tras la Finalización del Tratamiento

Tras la discontinuación de Nplate, es probable que la trombocitopenia reaparezca; algunos pacientes podrían desarrollar trombocitopenia de mayor severidad que la que estaba presente antes de recibir Nplate. Existe un riesgo aumentado de sangrado si romiplostim se discontinúa en la presencia de agentes anticoagulantes o antiplaquetarios. Los pacientes deberían seguirse de cerca a fin de detectar una

disminución en el recuento de plaquetas y ser controlados por el médico para evitar sangrado al suspender Nplate. Luego de la discontinuación de Nplate, obtener semanalmente hemogramas, incluyendo recuentos plaquetarios, al menos durante 2 semanas y considerar tratamientos alternativos para el empeoramiento de la trombocitopenia, de acuerdo con pautas actuales de tratamiento. Si se discontinúa el tratamiento con Nplate, se recomienda reiniciar la terapia para la púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI), de acuerdo con las pautas de tratamiento actuales. El manejo médico adicional puede incluir el cese de la terapia con anticoagulantes y/o tratamiento antiplaquetario, la reversión de la anticoagulación o el soporte plaquetario.

Aumento de la Reticulina en la Médula Ósea

Se ha observado reticulina en la médula ósea de algunos pacientes con PTI antes del tratamiento con Nplate y pareció aumentar en algunos pacientes tratados con Nplate. Se cree que la reticulina incrementada en médula ósea se debe al aumento del número de megacariocitos en la médula ósea, que posteriormente podrían liberar citocinas. En estudios clínicos con Nplate, la reticulina no se asoció con efectos clínicos adversos, casos de mielofibrosis idiopática crónica (MIC) o mielofibrosis secundaria y puede mejorar tras la discontinuación de Nplate. El aumento en la reticulina puede detectarse mediante una biopsia de la médula ósea y puede indicarse por cambios morfológicos en las células sanguíneas periféricas.

Antes del y durante el tratamiento con Nplate, analice los frotis de sangre periférica y el conteo sanguíneo completo a fin de identificar nuevas anomalías morfológicas o anomalías morfológicas agravadas (por ejemplo, glóbulos rojos con forma de lágrima y nucleados, leucocitos inmaduros) o citopenia(s). Si un paciente desarrolla nuevas anomalías morfológicas o anomalías morfológicas agravadas o citopenia(s), interrumpir el tratamiento con Nplate y considerar efectuar una biopsia de médula ósea, con tinción adecuada para detectar fibrosis. También debería tenerse en cuenta el análisis citogenético de la muestra de médula ósea a fin de identificar una anomalía clonal.

Complicaciones Trombóticas/Tromboembólicas

Los recuentos de plaquetas por encima del rango normal presentan un riesgo teórico de complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Las incidencias de eventos trombóticos/tromboembólicos observadas en los grupos de control son comparables con Nplate en los estudios clínicos. No se notó una asociación entre estos eventos y los recuentos elevados de plaquetas. Se debe cumplir con las

normativas respecto de los ajustes de dosis. En el contexto de poscomercialización, se han observado eventos trombóticos/tromboembólicos.

Progresión de Síndrome Mielodisplásico (SMD) Existente

Los estimuladores del receptor de la TPO son factores de crecimiento hematopoyético que llevan a la expansión de la célula madre trombopoyética, a la diferenciación y la producción de plaquetas. El receptor de la TPO se expresa predominantemente sobre la superficie de las células de la línea mieloide. No hay expresión confirmada del receptor de la TPO sobre tumores sólidos. En cuanto a los estimuladores del receptor de la TPO, hay una preocupación teórica de que éstos pueden estimular la progresión de SMD existente.

En estudios clínicos del tratamiento con Nplate en pacientes con SMD, hubo casos reportados de progresión a leucemia mieloide aguda (LMA), un potencial resultado clínico de SMD. Además, hubo casos de aumentos transitorios de blastocitos, que no progresaron a LMA.

No se estableció el perfil de riesgo-beneficio para Nplate en SMD u otras poblaciones de pacientes sin púrpura trombocitopénica idiopática (PTI).

Pérdida de Respuesta a Nplate

Una pérdida de respuesta o el hecho de no mantener una respuesta plaquetaria con Nplate debería impulsar la búsqueda de factores causales, incluso anticuerpos neutralizantes contra Nplate y un aumento de reticulina de la médula ósea.

Errores de Medicación

Se han reportado errores de medicación, incluida la sobredosis y la administración insuficiente de dosis, en pacientes que reciben Nplate. La sobredosis podría generar un aumento excesivo en los recuentos plaquetarios asociado con complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Si los recuentos plaquetarios aumentan excesivamente, suspender el tratamiento con Nplate y monitorear los recuentos plaquetarios. Reiniciar el tratamiento con Nplate de acuerdo con las recomendaciones de dosis y administración. Una administración insuficiente de dosis podría causar recuentos de plaquetas más bajos de lo esperado y posible sangrado. Los recuentos plaquetarios deben ser monitoreados en pacientes que reciben Nplate.

Efectos de Romiplostim Sobre los Glóbulos Rojos y Blancos

Se han observado alteraciones en parámetros relacionados con los glóbulos rojos (disminución) y blancos (aumento) en estudios toxicológicos no-clínicos (ratas y

monos) y en pacientes con PTI. Aunque se ha observado con mayor frecuencia en pacientes que han sido sometidos a esplenectomía, los pacientes pueden presentar anemia y leucocitosis (en un período de 4 semanas) independientemente de su estado (esplenectomizados o no). Debería considerarse el control de estos parámetros en los pacientes tratados con romiplostim.

Precauciones

Pacientes con Insuficiencia Hepática o Renal

La experiencia es limitada en pacientes con insuficiencia hepática o renal severa. En estas poblaciones, Nplate debería usarse con precaución.

Efectos Sobre la Fertilidad

Romiplostim no tuvo un efecto observado sobre la fertilidad de ratas macho y hembra en dosis subcutáneas de hasta 100 mcg/kg administradas 3 veces por semana (hasta 9 veces el ABC en humanos en la dosis clínica máxima recomendada). No obstante, el valor predictivo de este estudio efectuado en animales es limitado debido al desarrollo frecuente de anticuerpos neutralizantes contra el medicamento.

Uso en el Embarazo

La seguridad y eficacia de romiplostim no se ha establecido en mujeres embarazadas.

En estudios de toxicidad del desarrollo en ratas y conejos, no se observó evidencia de daño fetal a dosis de romiplostim hasta 11 veces (ratas) y hasta 82 veces (conejos) más altas que la dosis máxima indicada en humanos de 10 mcg/kg. En ratones expuestos a dosis 5 veces más altas que la dosis máxima indicada en humanos, se presentaron reducciones en el peso corporal de la madre y se evidenció aumento de pérdidas post implantación.

Estudios sobre el desarrollo prenatal y postnatal realizados en ratas, a exposiciones 11 veces más altas que la dosis máxima indicada en humanos, mostraron un ligero aumento en la incidencia de la tasa de mortalidad peri-natal de las crías.

Es conocido que romiplostim atraviesa la barrera placentaria en ratas cuando se administra en dosis clínicamente relevantes o más altas. Romiplostim debe ser

utilizado durante el embarazo solo si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

Uso Durante el Período de Lactancia

Se desconoce si romiplostim está presente en la leche humana. Muchos medicamentos están presentes en la leche materna y dados los potenciales efectos adversos de romiplostim en lactantes, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o suspender el medicamento, teniendo en cuenta el posible beneficio del medicamento para la madre o el posible beneficio de la lactancia para el infante.

Uso en Pacientes Pediátricos

No se determinaron la seguridad y la eficacia de Nplate en pacientes pediátricos (< 18 años). En un estudio de búsqueda de dosis de fase 1/2 de 22 (17 romiplostim, 5 placebo) pacientes pediátricos, se demostró que el perfil de seguridad y eficacia de Nplate es comparable con el de los estudios en adultos.

Uso en Pacientes de Edad Avanzada

De los 271 pacientes que recibieron Nplate en estudios clínicos sobre púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI), 55 (20%) eran ≥ 65 años y 27 (10%) eran ≥ 75 . No se observaron diferencias globales de seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes en los estudios controlados con placebo.

Carcinogénesis

No se ha investigado el potencial carcinogénico de romiplostim. Hay una preocupación teórica de que romiplostim puede estimular la proliferación de células cancerosas existentes que expresan el receptor de la TPO.

Genotoxicidad

No se ha investigado el potencial genotóxico de romiplostim.

Interacciones Medicamentosas

No se efectuaron estudios de interacciones medicamentosas con Nplate.

Las terapias médicas para la PTI utilizadas en combinación con Nplate en estudios clínicos incluyeron corticoides, danazol y/o azatioprina, inmunoglobulina normal (IVIG) e inmunoglobulina anti-D Rho. Deberían controlarse los recuentos de plaquetas al combinar Nplate con otras terapias farmacológicas para la PTI a fin de evitar los recuentos de plaquetas fuera del rango recomendado.

Efectos Sobre los Ensayos de Laboratorio

No se identificaron interacciones con pruebas de diagnóstico y de laboratorio

Reacciones adversas: Experiencia en Ensayos Clínicos

La siguiente tabla presenta las reacciones adversas de los dos estudios de fase 3 controlados con placebo con una mayor incidencia en los pacientes con romiplostim $\geq 5\%$ en relación con placebo. La mayoría de estas reacciones adversas fueron de leves a moderadas en gravedad.

Término Preferido	Romiplostim N = 84	Placebo N = 41
Artralgia	26%	20%
Mareos	17%	0%
Insomnio	16%	7%
Mialgia	14%	2%
Dolor en extremidades	13%	5%
Dolor abdominal	11%	0%
Dolor de hombros	8%	0%
Dispepsia	7%	0%
Parestesia	6%	0%

Otras reacciones adversas que no mostraron una diferencia $> 5\%$ entre romiplostim y placebo incluyen lo siguiente:

Dolor de cabeza: el dolor de cabeza fue la reacción adversa más comúnmente reportada en el 35% de los pacientes que recibieron romiplostim y en el 32% de los pacientes que recibieron placebo. El dolor de cabeza ocurrió con mayor incidencia en pacientes que fueron sometidos a una esplenectomía y reciben romiplostim (43%) en comparación con pacientes que reciben placebo (33%). En los pacientes que no fueron sometidos a una esplenectomía, los dolores de cabeza ocurrieron en el 26% de los pacientes que reciben romiplostim y 30% en quienes reciben placebo. En general, los dolores de cabeza fueron leves o moderados y se controlaron con analgésicos no narcóticos.

Las reacciones adversas menos comunes observadas en todo el programa clínico de PTI fueron trombocitopenia recurrente tras el cese del tratamiento con algunos pacientes que desarrollaron trombocitopenia de mayor gravedad que la presente

antes de recibir romiplostim, reticulina de médula ósea aumentada y trombocitemia.

Análisis de Eventos de Sangrado Informados

En todo el programa clínico sobre PTI, se observó una relación inversa entre los eventos de sangrado y los recuentos de plaquetas. Todos los eventos de sangrado clínicamente significativos (\geq grado 3) se produjeron en los recuentos de plaquetas $< 30 \times 10^9/L$. Todos los eventos de sangrado $>$ grado 2 se produjeron en los recuentos de plaquetas $< 50 \times 10^9/L$.

En los estudios de fase 3, 9 pacientes informaron un evento de sangrado que fue considerado serio (5 [6,0%] con romiplostim, 4 [9,8%] con placebo). El 15% de los pacientes tratados con Nplate y el 34% de los pacientes tratados con placebo informaron eventos de sangrado grado 2 o más alto.

En el grupo de seguridad a largo plazo y de fase 3 en relación con la PTI, la tasa de eventos ajustada por duración del estudio de los eventos de sangrado grado 2 o mayor fue 71 cada 100 paciente-años para los pacientes tratados con Nplate y 132 cada 100 paciente-años para los pacientes tratados con placebo.

Estas tendencias en las tasas de eventos de sangrado se observaron en el contexto de una mayor reducción de medicación concomitante para la PTI entre pacientes que recibían Nplate en comparación con placebo. Además, hubo una mayor incidencia de uso de medicación de rescate entre pacientes que recibían placebo.

Inmunogenicidad

Los pacientes fueron evaluados con respecto a inmunogenicidad a Nplate por medio de un inmunoensayo biosensor basado en Biacore. Este ensayo tiene la capacidad de detectar anticuerpos de unión de alta y baja afinidad que se unen a romiplostim y presentan reacción cruzada con trombopoyetina (TPO). Las muestras de pacientes que dieron positivo con respecto a los anticuerpos de unión fueron luego evaluadas en relación con la capacidad neutralizante por medio de un bioensayo basado en células.

En los estudios clínicos, la incidencia de anticuerpos preexistentes a romiplostim fue del 8% y la incidencia de desarrollo de anticuerpos de unión durante el tratamiento con romiplostim fue del 6%. La incidencia de anticuerpos preexistentes a TPO endógena fue del 5% y la incidencia de desarrollo de anticuerpos de unión a TPO endógena durante el tratamiento con romiplostim fue

del 4%. De los pacientes con anticuerpos positivos a romiplostim o a TPO, 2 (0,4%) pacientes tuvieron actividad neutralizante a romiplostim y ninguno tuvo actividad neutralizante a TPO.

Como con todas las proteínas terapéuticas, hay un potencial de inmunogenicidad. Si se sospecha la formación de anticuerpos neutralizantes, contactar a Amgen para información sobre pruebas de anticuerpos.

Experiencia Poscomercialización

Se informaron casos de eritromelalgia.

Se informaron casos de hipersensibilidad y angioedema

Interacciones:

No se efectuaron estudios de interacciones medicamentosas con Nplate.

Las terapias médicas para la PTI utilizadas en combinación con Nplate en estudios clínicos incluyeron corticoides, danazol, azatioprina, inmunoglobulina normal (IVIG) e inmunoglobulina anti-D Rho. Deberían controlarse los recuentos de plaquetas al combinar Nplate con otras terapias farmacológicas para la PTI a fin de evitar los recuentos de plaquetas fuera del rango recomendado.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento debería ser supervisado por un profesional de la salud experimentado.

Régimen de Dosis Recomendado

Nplate se administra en forma semanal como una inyección subcutánea con ajustes de dosis basados en la respuesta del recuento plaquetario.

Utilice la dosis más baja de Nplate necesaria para lograr y mantener un recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$.

La dosis de Nplate prescrita puede consistir en un volumen muy pequeño (por ejemplo, 0,15 mL). Nplate debería administrarse sólo con una jeringa con graduaciones de 0,01 mL.

Dosis Inicial

La dosis inicial de Nplate es 1 mcg/kg basada en el peso corporal real.

Ajustes de Dosis

Ajustar la dosis semanal de Nplate en incrementos de 1 mcg/kg hasta que el paciente logre un recuento plaquetario $\geq 50 \times 10^9/L$, pero $\leq 200 \times 10^9/L$. Evaluar el recuento plaquetario en forma semanal hasta que se logre un recuento plaquetario estable ($\geq 50 \times 10^9/L$ durante por lo menos 4 semanas sin ajuste de dosis). Después, obtener recuentos plaquetarios mensuales. No exceder la dosis máxima semanal de 10 mcg/kg. Ajustar la dosis como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Guía para el Ajuste de Dosis Sobre la Base del Recuento Plaquetario

Recuento de Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	Acción
La dosis inicial únicamente es de 1 mcg/kg en base al peso corporal real	
< 50	Aumentar la dosis en 1 mcg/kg.
> 200 durante 2 semanas consecutivas	Reducir la dosis en un 1 mcg/kg.
> 400	<p>No dosificar. Continuar con la evaluación de recuento de plaquetas semanalmente.</p> <ul style="list-style-type: none"> Reiniciar la terapia cuando el recuento de plaquetas sea $< 200 \times 10^9/L$ a una dosis reducida en 1 mcg/kg.
<p>Si se interrumpe el tratamiento y los recuentos de plaquetas caen, reiniciar la terapia en la dosis previa de Nplate. Si el paciente pierde respuesta, ver la sección ADVERTENCIAS: Pérdida de Respuesta a Nplate.</p>	

Discontinuación del Tratamiento

Los pacientes deberían evaluarse clínica y periódicamente y el médico debería decidir la continuación del tratamiento teniendo en cuenta a cada paciente en particular.

Si el recuento de plaquetas no se incrementa a un nivel suficiente, después de 4 semanas de administración de la dosis más alta (10 mcg/kg) en forma semanal, suspender Nplate para evitar un sangrado importante clínicamente.

Es probable que la trombocitopenia reaparezca tras la discontinuación del tratamiento.

Uso de Nplate con Terapias Farmacológicas Concomitantes para la Púrpura Trombocitopénica Inmune (idiopática) (PTI)

Las terapias farmacológicas para la PTI utilizadas en combinación con Nplate en estudios clínicos incluyeron corticoides, danazol, azatioprina, inmunoglobulina normal (IVIG) e inmunoglobulina anti-D Rho. Si el recuento plaquetario del paciente es $> 50 \times 10^9/L$, otras terapias farmacológicas para la PTI pueden reducirse o suspenderse.

Reconstitución

Reconstituir sólo con agua estéril para inyecciones como se detalla en la Tabla 2. No utilizar agua salina o bacteriostática para inyección al reconstituir el producto.

Tabla 2. Contenido y Reconstitución de Frascos Ampolla de Nplate Monodosiis

Nplate Frasco Ampolla Monodosiis	Contenido Total por Frasco Ampolla de Romiplostim	Volumen de Agua Estéril para Inyectable	Volumen y Producto Entregable	Concentración Final
250 mcg	375 mcg	agregar 0,72 mL	= 250 mcg en 0,5 mL	500 mcg/mL
500 mcg	625 mcg	agregar 1,2 mL	= 500 mcg en 1 mL	500 mcg/mL

Cada frasco ampolla contiene un sobrellenado adicional a fin de garantizar que 250 mcg o 500 mcg de romiplostim puedan ser entregados (Tabla 2).

Dado que el volumen de inyección puede ser muy pequeño, debería utilizarse una jeringa con graduaciones de 0,01 mL.

Remover el frasco ampolla ligeramente e invertirlo para reconstituir. **NO SACUDIR O AGITAR EL FRASCO AMPOLLA FUERTEMENTE.** Generalmente, la disolución de Nplate lleva menos de 2 minutos. La solución reconstituida debe ser transparente e incolora.

Antes de la administración, los productos parenterales deben inspeccionarse visualmente a fin de identificar material particulado y decoloración. Si se observan partículas o decoloración, no debe utilizarse el contenido del recipiente.

El producto reconstituido puede mantenerse en una jeringa por un periodo máximo de 4 horas, aunque se recomienda que el producto reconstituido sea utilizado inmediatamente después de la reconstitución. La esterilidad del producto post-reconstitución, dependerá de la técnica aséptica y del ambiente en el que se preparó la dosis. Durante el tiempo que se conserve el romiplostim reconstituido en una jeringa, la temperatura no debe exceder 25°C y debe estar protegido de la luz.

Nplate debe utilizarse dentro de las 24 horas de la reconstitución.

El producto es para utilizarse una sola vez en un solo paciente. Desechar cualquier residuo.

No deben agregarse otros medicamentos a las soluciones que contienen Nplate.

Cálculo de la Dosis

Para determinar el volumen de inyección que deberá administrarse, primero identificar la dosis total de los pacientes en microgramos, empleando la información sobre dosificación en Dosis y Administración: Dosis Inicial y Ajustes de Dosis. Para calcular la dosis de Nplate, siempre debe utilizarse el peso corporal real al inicio del tratamiento. Por ejemplo, un paciente de 75 kg que inicia una terapia a 1 mcg/kg comenzará con una dosis de 75 mcg. El volumen de la solución de Nplate que deberá administrarse se calcula dividiendo la dosis en microgramos por la concentración de la solución de Nplate reconstituida (500 mcg/mL). En el ejemplo de este paciente, la dosis de 75 mcg se divide por 500 mcg/mL, lo cual da como resultado un volumen de inyección de 0,15 mL.

Precauciones Durante la Administración

Se deberá tener precaución durante la preparación de Nplate en el cálculo de la dosis y la reconstitución con el volumen correcto de agua estéril para inyectable. Se debe tener especial cuidado para asegurar que se retira el volumen adecuado de Nplate del frasco ampolla para la administración subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017005910 emitido con respecto al concepto del Acta No. 05 de 2017 numeral 3.1.3.10., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para continuar con la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 5, noviembre de 2016
- Información para prescribir versión 5, noviembre de 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.2.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.2.4.1 BIFIDOLAC CAPSULAS

Expediente : 19925900
Radicado : 2017110673
Fecha : 03/08/2017
Interesado : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.

Composición: Cada capsula contiene 170mg de Liofilizado Tindalizado de Lactobacillus Acidophilus equivalente a 5000 millones de bacilos lácticos acidofilos liofilizados.

Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones: Profilaxis de la diarrea en adultos e infantes y tratamiento en disturbios ocasionados por antibióticos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

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

Nuevas indicaciones:

Profilaxis y tratamiento de la diarrea. Tratamiento de disturbios de la flora intestinal ocasionados por antibióticos. Coayuvante en la estabilización de la flora intestinal cuando esta alterada

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

Nuevas indicaciones:

Coayuvante en el tratamiento de la diarrea en adultos e infantes en disturbios de la flora intestinal ocasionados por antibióticos.

3.2.4.2 BIFIDOLAC®

Expediente : 19941145
Radicado : 2017110664
Fecha : 03/08/2017
Interesado : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.

Composición: Cada sobre por 1g contiene 170mg de Liofilizado tindalizado de lactobacillus acidophilus -equivalente a 500.000 millones de bacilos lácticos acidófilos liofilizados-

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a suspensión oral

Indicaciones: Coayuvante en la estabilizacion de la flora intestinal cuando esta alterada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

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

Nuevas indicaciones:

Profilaxis y tratamiento de la diarrea. Tratamiento de disturbios de la flora intestinal ocasionados por antibióticos. Coayuvante en la estabilización de la flora intestinal cuando esta alterada.

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

Nuevas indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de la diarrea en adultos e infantes en disturbios de la flora intestinal ocasionados por antibióticos.

3.2.4.3 MENOPUR® 1200 UI

Expediente : 20073613
Radicado : 2017110230
Fecha : 03/08/2017
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada frasco vial contiene 1200UI de menotropina equivaente a lh actividad 1200 ui y fsh actividad 1200 ui

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Para el tratamiento de la infertilidad femenina en las siguientes situaciones clínicas: - anovulación, incluyendo la enfermedad de ovario poliquístico (SOP), en las mujeres que han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno. - hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de folículos múltiples para técnicas de reproducción asistida (TRA) (por ejemplo, la fertilización in vitro / transferencia embrionaria (FIV / TE), transferencia intratubárica de gametos (GIFT) e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)).

Contraindicaciones: Hombres y mujeres. Menopur está contraindicado en hombres y mujeres con: - tumores de las glándulas pituitaria o hipotalámica.

hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes utilizados en la fórmula. Hombres-tumores en los testículos. Mujeres. O carcinoma ovárico, uterino o mamario. Embarazo y lactancia.-hemorragia ginecológica de etiología desconocida.-quistes ováricos u ovarios agrandados no producto de enfermedad poliquística ovárica. En las siguientes situaciones es imposible que el resultado del tratamiento sea favorable, y por lo tanto no se deberá administrar menopur. -falta ovárica primaria.-malformación de los órganos sexuales incompatible con embarazo.-tumores fibroides del útero incompatibles con embarazo. -anormalidades estructurales en las cuales no se puede esperar un resultado satisfactorio, por ejemplo, oclusión de las trompas (a menos que se vaya inducir superovulación para ivf), disgenesia ovárica, ausencia de útero o menopausia prematura.

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones.
- Inserto versión 20160802_V1
- Información para prescribir versión 20160802_V1

Nuevas indicaciones:

Menopur está indicado en el tratamiento de la infertilidad en las siguientes situaciones clínicas:

- Anovulación, incluyendo la enfermedad del ovario poliquístico (PCOD), en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.
- Hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de folículos múltiples para técnicas de reproducción asistida (ART) (por ejemplo, fertilización in vitro/transferencia de embriones (IVF/ET), transferencia intratubárica de gametos (GIFT) e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)).
- Estimulación del desarrollo folicular en mujeres con hipogonadismo hipogonadotrópico

Nuevas contraindicaciones:

Menopur está contraindicado en mujeres que presentan:

- Tumores hipofisarios o hipotalámicos
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario
- Embarazo y lactancia
- Hemorragia ginecológica de etiología desconocida
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

- Quistes ováricos o aumento del tamaño de los ovarios que no se deban a la enfermedad de ovario poliquístico.

En las siguientes situaciones es improbable que el tratamiento tenga un resultado favorable y, por lo tanto, no debe administrarse Menopur:

- Insuficiencia ovárica primaria.
- Malformación de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo.
- Miomas uterinos incompatibles con el embarazo

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

- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación de contraindicaciones.**
- **Inserto versión 20160802_V1**
- **Información para prescribir versión 20160802_V1**

Nuevas indicaciones:

Menopur está indicado en el tratamiento de la infertilidad en las siguientes situaciones clínicas:

- **Anovulación, incluyendo la enfermedad del ovario poliquístico (PCOD), en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.**
- **Hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de folículos múltiples para técnicas de reproducción asistida (ART) (por ejemplo, fertilización in vitro/transferencia de embriones (IVF/ET), transferencia intratubárica de gametos (GIFT) e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)).**
- **Estimulación del desarrollo folicular en mujeres con hipogonadismo hipogonadotrópico**

Nuevas contraindicaciones:

Menopur está contraindicado en mujeres que presentan:

- **Tumores hipofisarios o hipotalámicos**
- **Carcinoma ovárico, uterino o mamario**
- **Embarazo y lactancia**
- **Hemorragia ginecológica de etiología desconocida**
- **Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes**

- **Quistes ováricos o aumento del tamaño de los ovarios que no se deban a la enfermedad de ovario poliquístico.**

En las siguientes situaciones es improbable que el tratamiento tenga un resultado favorable y, por lo tanto, no debe administrarse Menopur:

- **Insuficiencia ovárica primaria.**
- **Malformación de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo.**
- **Miomas uterinos incompatibles con el embarazo**

3.2.4.4 DARZALEX 20 mg/mL

Expediente : 20101895
Radicado : 2017104300
Fecha : 25/07/2017
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada mL contiene 20mg de Daratumumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos tres líneas previas de terapia incluyendo un inhibidor de proteosoma (PI) y un agente inmunomodulador (IMiD) o que son doblemente refractarios a PI e IMiD.

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

Precauciones y advertencias:

Reacciones relacionadas con la infusión:

Se reportaron reacciones relacionadas con la infusión en aproximadamente la mitad de todos los pacientes tratados con darzalex. Monitoree a dichos pacientes durante toda la infusión y el periodo posterior a la infusión.

La mayoría (91%) de las IRRS ocurrió en la primera infusión. Siete por ciento de los pacientes tuvo una IRR en más de una infusión. Los síntomas incluyeron de manera predominante (?5%) congestión nasal, escalofríos, tos, rinitis alérgica, irritación de garganta, disnea, y náusea, y fueron de leves a moderados en gravedad. También se reportaron irrs graves (4%) incluyendo broncoespasmo (1.3%), hipertensión (1.3%), hipoxia (0.6%).

Medique previamente a los pacientes con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides para reducir el riesgo de irrs antes del tratamiento con darzalex. Interrumpa la infusión de darzalex para las irrs de cualquier gravedad. Instituya manejo médico/tratamiento de soporte para las irrs según sea necesario. Reduzca la velocidad de la infusión al reiniciar la infusión.

Para la prevención de las irrs demoradas, administre corticosteroides orales a todos los pacientes durante el primer y el segundo día después de todas las infusiones. Adicionalmente, considere el uso de medicamentos posteriores a la infusión (por ejemplo, corticosteroides inhalados broncodilatadores de acción corta y prolongada) para los pacientes con un antecedente de trastorno pulmonar obstructivo para manejar las complicaciones respiratorias si estas llegaran a ocurrir.

Descontinúe de manera permanentemente la terapia con darzalex en el caso de IRRS que amenacen la vida.

Interferencia con análisis serológicos:

Daratumumab se une a cd38 encontrada en niveles bajos en los glóbulos rojos (RBCS) y esto puede resultar en una prueba indirecta positiva de coombs. La prueba indirecta positiva de coombs mediada por daratumumab puede persistir durante hasta 6 meses después de la última infusión de daratumumab. Debe reconocerse que daratumumab unido a los RBCS puede enmascarar la detección de anticuerpos de antígenos menores en el suero del paciente. La determinación de ABO y el tipo de RH sanguíneo de un paciente no resulta impactada.

En el caso de una transfusión planificada, notifique a los centros de transfusiones sanguíneas de esta interferencia con análisis serológicos.

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

- Modificación de indicaciones
- Inserto versión Julio 28 de 2016
- Información para Prescribir versión Julio 28 de 2016

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

Nuevas indicaciones:

Darzalex está indicado:

-En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

-En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.2.4.5 DYSPOORT

Expediente : 19913029
Radicado : 2016163855 / 2017062526
Fecha : 05/05/2017
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición: Cada vial contiene 500 UI de complejo de hemaglutinina de toxina tipo a de clostridium botulinum

Forma farmacéutica: Polvo para solución inyectable

Indicaciones:

- Espasticidad asociada con la deformidad del pie equino en pacientes adultos después de un infarto.
- Espasticidad del brazo en pacientes adultos después de un infarto.
- Deformidad dinámica del pie equino, debida a las espasticidad en pacientes con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.
- Tortícolis espasmódico en adultos.
- Blefaroespasma en adultos.
- Espasmo hemifacial en adultos.
- Hiperhidrosis axilar en adultos.
- Hiperhidrosis palmar en adultos.
- Tratamiento de líneas glabellares moderadas a severas.
- Tratamiento de líneas cantales laterales moderadas a severas.

Contraindicaciones: Dysport está contraindicado en individuos con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Dysport. **Precauciones y advertencias:** se han reportado efectos adversos como resultado de la distribución de la toxina en sitios alejados del sitio de administración, los cuales, en algunos casos están asociados con disfagia, neumonía y/o debilidad importante, muy rara vez, con la muerte. Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden presentar debilidad muscular excesiva. El riesgo de ocurrencia de dichas reacciones adversas se puede reducir utilizando la dosis mínima efectiva y no excediendo la dosis recomendada.

Dysport® solamente debe ser usado con precaución y bajo estricta supervisión médica cercana en pacientes con evidencia clínica o sub-clínica de una marcada transmisión neuromuscular deficiente (por ejemplo, miastenia gravis). Estos pacientes pueden presentar un aumento en la sensibilidad a agentes como dysport®, lo cual puede provocar una debilidad muscular excesiva con las dosis terapéuticas. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes están en mayor riesgo de este efecto secundario.

Raramente se han reportado casos de muerte luego del tratamiento con toxina botulínica tipo a o b; en ocasiones relacionados con disfagia, neumopatía y/o en pacientes con astenia importante. Pacientes con trastornos que causan defectos en la transmisión neuromuscular, dificultad para deglutir o respirar tienen un mayor riesgo de experimentar estos efectos. En estos pacientes, el tratamiento debe ser administrado bajo el control de un especialista y sólo si el beneficio del tratamiento supera el riesgo.

Dysport debe administrarse con precaución a pacientes con problemas pre-existentes para deglutir o respirar, puesto que pueden empeorar después de la distribución del efecto de la toxina en los músculos relevantes. Se ha presentado aspiración en raras ocasiones y representa un riesgo durante el tratamiento de pacientes con afección respiratoria crónica.

No se debe exceder la posología y frecuencia recomendada para la administración de dysport®.

Los pacientes y sus familiares deben ser advertidos sobre la necesidad de tratamiento médico inmediato en caso de dificultad para deglutir, hablar o respirar.

Para el tratamiento de la espasticidad asociada con parálisis cerebral en niños, dysport® sólo se debe utilizar en niños de 2 años de edad o mayores.

Dysport® no debe utilizarse para tratar la espasticidad en pacientes que han desarrollado una contractura fija.

Al igual que con cualquier inyección intramuscular, dysport® sólo debe utilizarse cuando sea estrictamente necesario en pacientes con tiempos de sangrado prolongado, infección o inflamación en el sitio de la inyección.

Dysport® sólo debe usarse para tratar un único paciente, durante una única sesión. Las precauciones específicas deben ser tenidas en cuenta durante la preparación y administración del producto y para la inactivación y eliminación de cualquier resto de solución reconstituida.

Este producto contiene una pequeña cantidad de albúmina humana. El riesgo de transmisión de una infección viral no puede excluirse con absoluta certeza después del uso de sangre humana o hemoderivados.

Se ha observado raramente la formación de anticuerpos a la toxina botulínica en pacientes que reciben dysport®. Clínicamente, los anticuerpos neutralizantes han sido detectados mediante deterioro sustancial en la respuesta a la terapia y/o la necesidad de uso constante de dosis mayores.

Cuando se tratan líneas glabellares, es esencial estudiar la anatomía facial del paciente antes de la administración. La asimetría facial, ptosis, dermatocalcia excesiva, cicatrices y cualquier alteración a esta anatomía, como resultado de intervenciones quirúrgicas previas, deben ser tenidas en consideración. Se debe tener precaución cuando el músculo objetivo muestra excesiva debilidad o atrofia.

Se debe tener especial consideración antes de la inyección de pacientes quienes hayan experimentado una reacción alérgica previa a productos que contienen toxina botulínica tipo a. El mayor riesgo de una reacción alérgica debe considerarse en relación al beneficio del tratamiento.

El efecto de administrar diferentes neurotoxinas botulinum durante el curso del tratamiento con dysport® es desconocido y debe ser evitado.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017004384, emitido mediante Acta No. 03 de 2017, numeral 3.3.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de precauciones y advertencias.

Inserto versión Agosto 2016

Información para prescribir versión Agosto 2016

Nuevas dosificación:

Posología y Método de Administración:

Las unidades de Dysport son específicas para la preparación y no son intercambiables con otras preparaciones de toxina botulínica.

Capacitación: Dysport solamente debe ser administrado por médicos capacitados adecuadamente.

Para instrucciones sobre la reconstitución del polvo para solución inyectable, manipulación y disposición de viales por favor refiérase a la sección 6.0.

Espasticidad focal que afecta las extremidades superiores en adultos:

La dosificación en sesiones de tratamiento iniciales y secuenciales se debe adaptar para cada individuo, con base en el tamaño, el número y el sitio de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente a tratamientos anteriores, y / o la historia de eventos adversos. En los ensayos clínicos, las dosis de 500 Unidades (U) y 1000 Unidades se dividieron entre los músculos seleccionados como se muestra a continuación.

Generalmente, no más que 1 mL debe ser administrado en el sitio como inyección única

Músculos inyectados	Dosis recomendada de DYSPOORT (U)
Flexor carpi radialis (FCR)	100 - 200 U
Flexor carpi ulnaris (FCU)	100 - 200 U
Flexor digitorum profundus (FDP)	100 - 200 U
Flexor digitorum superficialis (FDS)	100 - 200 U
Flexor Pollicis Longus	100 - 200 U
Adductor Pollicis	25 - 50 U
Brachialis	200 - 400 U
Brachioradialis	100 - 200 U
Biceps Brachii (BB)	200 - 400 U
Pronator Teres	100 - 200 U
Triceps Brachii (cabeza larga)	150 - 300 U
Pectoralis Major	150 - 300 U
Subscapularis	150 - 300 U
Latissimus Dorsi	150 - 300 U

Aunque la localización real de los sitios de inyección se puede determinar por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para la inyección, por ejemplo, la electromiografía, la estimulación eléctrica o el ultrasonido

La mejoría clínica se puede esperar una semana después de la inyección y puede durar hasta 20 semanas. Las inyecciones pueden repetirse cada 12-16 semanas o según sea necesario para mantener la respuesta, pero no más frecuentemente que cada 12 semanas. El grado y el patrón de la espasticidad muscular en el momento de re-inyección pueden requerir modificación en la dosis de toxina botulínica tipo A y los músculos a inyectar.

Niños: No se han demostrado ni la seguridad ni la efectividad del producto, en el tratamiento de la espasticidad focal que afecta las extremidades superiores en niños.

Pacientes mayores (≥ 65 años): La experiencia clínica no ha identificado diferencias en la respuesta entre los pacientes mayores y los adultos más jóvenes. En general, los pacientes mayores se deben observar para evaluar su tolerabilidad a Dysport, debido a la mayor frecuencia de enfermedades concomitantes y de otras terapias con medicamentos.

Forma de administración

Cuando se trata la espasticidad focal sintomática de las extremidades superiores en adultos, Dysport se reconstituye con inyección de cloruro de sodio B.P, (0.9 % p/v), para lograr una solución que contenga 100 unidades / ml, o 200 unidades / ml, o 500 unidades / ml de Toxina Botulínica Tipo A, la Toxina Botulínica Tipo A debe ser administrada por inyección intramuscular en los músculos como se describe anteriormente.

Deformidad dinámica del pie equino debido a espasticidad focal:

Posología

La dosis inicial recomendada es de 20 unidades/kg de peso corporal administrada en una dosis dividida en ambos músculos de las pantorrillas. Si solamente está afectada una de las pantorrillas, debe utilizarse una dosis de 10 unidades/kg de peso corporal.

Las dosis iniciales deberán disminuirse si la evidencia sugiere que esta dosis puede provocar debilidad excesiva de los músculos objetivo, como es el caso de pacientes cuyos músculos objetivo son pequeños o pacientes que requieren inyecciones concomitantes en otros grupos musculares.

Tras evaluar la respuesta a la dosis inicial, el tratamiento subsiguiente puede valorarse en la escala de 10 unidades/kg y 30 unidades/kg dividido entre ambas piernas. La dosis máxima administrada no debe exceder de 30 unidades/kg o 1000 unidades, si este valor es menor.

La administración debe dirigirse principalmente al músculo gastrocnemio, aunque también deben considerarse las inyecciones en los músculos sóleo y tibial posterior.

El uso de electromiografía (EMG) no es una práctica clínica habitual, pero puede facilitar la identificación de los músculos más activos.

La mejoría clínica puede esperarse en el transcurso de dos semanas posteriores a la inyección. Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o con la frecuencia necesaria para mantener la respuesta, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

Forma de administración

Cuando se trata la espasticidad asociada con parálisis cerebral pediátrica, reconstituir un vial de Dysport 300 U con de cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución con una concentración equivalente a 500 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante inyección intramuscular en los músculos de la pantorrilla durante el tratamiento de espasticidad.

Tortícolis espasmódica

Posología

Las dosis recomendadas para tortícolis se aplican a los adultos de todas las edades, siempre y cuando se trate de personas de peso normal, sin evidencia de reducción de la masa muscular del cuello. Una dosis reducida puede ser apropiada en pacientes notablemente bajos de peso o en pacientes mayores cuya masa muscular puede estar reducida.

La dosis inicial recomendada para el tratamiento de tortícolis espasmódica es de 500 unidades por paciente, administrada como una dosis dividida en los dos o tres músculos más activos del cuello.

En el caso de tortícolis rotativa, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio capitis, ipsilateral a la dirección de la rotación mentón/cabeza, y 150 unidades en el musculo esternocleidomastoideo, **contralateral a la rotación.**

Para laterocolis, distribuir las 500 unidades por administración de 350 unidades en el músculo esplenio capitis ipsilateral y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo ipsilateral. En los casos asociados con elevación del hombro, el músculo trapecio ipsilateral o el elevador de la escapula, pueden también requerir tratamiento de acuerdo a la hipertrofia visible del músculo o a la lectura electromiográfica (EMG). Cuando sea necesario inyectar tres músculos, distribuir las 500 unidades de la siguiente manera: 300 unidades en el esplenio capitis, 100 unidades en el esternocleidomastoideo y 100 unidades en el tercer músculo.

Para retrocolis, distribuir las 500 unidades administrando 250 unidades en cada uno de los músculos esplenio capitis. Las inyecciones bilaterales en los esplenios pueden incrementar el riesgo de debilidad muscular en el cuello.

Todas las otras formas de tortícolis dependen en gran medida del conocimiento del especialista y de la EMG para identificar y tratar los músculos más activos. La EMG debe emplearse para el diagnóstico de todas las formas complejas de tortícolis, para una reevaluación después de inyecciones infructuosas en casos no complejos, y para guiar inyecciones en músculos profundos o en el caso de pacientes con sobrepeso cuyos músculos del cuello son difícilmente palpables.

En administraciones posteriores las dosis se pueden ajustar de acuerdo a la respuesta clínica y a los efectos secundarios observados. Se recomiendan intervalos de dosis de entre 250 y 1000 unidades; sin embargo, las dosis más altas pueden estar acompañadas por un incremento en los efectos secundarios, particularmente disfagia. La máxima dosis administrada no debe exceder de 1000 unidades.

El alivio de los síntomas de tortícolis debe esperarse dentro de la primera semana después de la inyección.

Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o según se requiera para mantener la respuesta, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de tortícolis espasmódica en niños.

Forma de administración

En el tratamiento de tortícolis espasmódica, reconstituir un vial de Dysport 300 U con cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9%) para obtener una solución conteniendo 500 unidades por mL de Dysport.

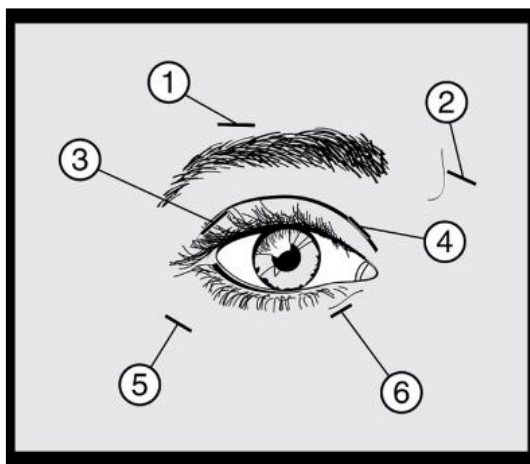
Dysport se administra mediante inyección intramuscular para el tratamiento de tortícolis espasmódica, como se indicó anteriormente.

Blefaroespaso y espasmo hemifacial:

Posología

En un ensayo clínico sobre el uso de Dysport para el tratamiento del blefaroespaso esencial benigno, una dosis de 40 unidades por ojo fue significativamente eficaz. Dosis de 80 unidades y 120 unidades por ojo resultaron en una mayor duración del efecto. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos locales, específicamente ptosis, fue relacionada con la dosis. En el tratamiento del blefaroespaso y el espasmo hemifacial, la dosis máxima utilizada no debe exceder una dosis total de 120 unidades por ojo.

Se debe hacer una inyección de 10 unidades (0.05 ml) medialmente y 10 unidades (0.05 ml) lateralmente en la unión entre las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior (3 y 4) y orbicular inferior (5 y 6) de cada ojo. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, se deben evitar las inyecciones cerca del elevador del párpado superior.



Para las inyecciones en el párpado superior, la aguja debe dirigirse lejos de su centro para evitar el músculo elevador. Se adjunta un esquema para facilitar la ejecución de dichas inyecciones. El alivio de síntomas puede esperarse al cabo de dos a cuatro días con un efecto máximo al cabo de dos semanas.

Las inyecciones deben repetirse aproximadamente cada doce semanas o según se requiera para prevenir la recurrencia de los síntomas, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

En las administraciones posteriores, si la respuesta del tratamiento inicial se considera insuficiente, puede ser necesario aumentar la dosis por ojo a 60 unidades: 10 unidades (0.05 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente, 80 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente o hasta 120 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 40 unidades (0.2 mL) lateralmente por encima y por debajo de cada ojo en la forma descrita anteriormente. Sitios adicionales en el músculo frontal, por encima de las cejas (1 y 2) también se pueden inyectar si los espasmos interfieren con la visión.

En los casos de blefaroespasmio unilateral, las inyecciones deben limitarse al ojo afectado. Los pacientes con espasmo hemifacial deben ser tratados de la misma manera que para blefaroespasmio unilateral. Las dosis recomendadas son aplicables a adultos de todas las edades, incluyendo ancianos.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de blefaroespasmio y espasmo hemifacial en niños.

Forma de administración

Durante el tratamiento de blefaroespasmio y espasmo hemifacial, reconstituir el vial de Dysport 300 U con 1.5 ml de cloruro de sodio inyectable BP (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante una inyección subcutánea medial y lateralmente en la unión de las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior e inferior de cada ojo.

Hiperhidrosis Axilar

La dosis máxima administrada no debe exceder 200 unidades por axila

Posología

La dosis inicial recomendada es de 100 unidades por axila. Si no se alcanza el efecto deseado, es posible administrar hasta 200 unidades por axila para inyecciones subsiguientes. Debe determinarse previamente el área a inyectar utilizando la prueba de Yodo-almidón. Ambas axilas deben ser lavadas y desinfectadas. A continuación se administran inyecciones intradérmicas en diez sitios de 10 unidades cada una, 100 unidades por axila en total. El efecto máximo puede observarse dos semanas después de la inyección. En la mayoría de los

casos, la dosis recomendada proporcionará la supresión adecuada de la secreción de sudor durante aproximadamente 48 semanas. El tiempo adecuado para una próxima aplicación se determina de manera individual, cuando la secreción de sudor del paciente ha vuelto a su nivel normal, pero con una frecuencia no menor a 12 semanas. Existe evidencia de un efecto acumulativo de dosis repetidas, de manera que el tiempo de cada tratamiento para un paciente dado debe determinarse de forma individual.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de hiperhidrosis axilar en niños.

Forma de administración

Dysport se reconstituye con 1.5 mL de solución de cloruro de sodio inyectable (0.9%) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport. Dysport se administra mediante una inyección intradérmica en diez sitios durante el tratamiento de hiperhidrosis axilar.

Hiperhidrosis palmar

Posología

Adultos y ancianos: Para hiperhidrosis palmar, la dosis total utilizada es de 120 unidades por palma, distribuida en 6 a 25 puntos de inyección subcutánea distintos, 10 unidades por punto.

Forma de administración

Durante el tratamiento de hiperhidrosis palmar, el producto debe administrarse por medio de una inyección subdérmica, usualmente con una aguja de calibre 26, en las áreas hiperidroticas previamente determinadas. Algunos estudios no utilizan anestésicos, otros utilizan la congelación local de la palma o bloqueos de los nervios medial y ulnar para minimizar el dolor.

Líneas glabellares moderadas a severas

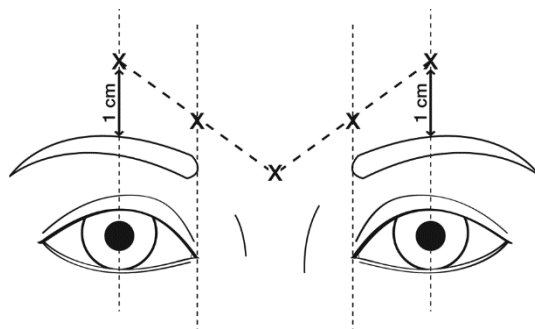
Posología y Forma de administración

Retirar cualquier maquillaje y desinfectar la piel con un antiséptico local.

Las inyecciones intramusculares deben ser llevadas a cabo en ángulo recto a la piel usando una aguja estéril de calibre 29 – 30.

La dosis recomendada es 50 unidades (0.25 mL de solución reconstituida) de Dysport a ser dividida en 5 sitios de inyección, 10 unidades (0.05 mL de solución reconstituida) se han de administrar intramuscularmente en cada uno de los 5

sitios: 2 inyecciones en cada musculo corrugador y una en el musculo procerus cerca al ángulo nasofrontal como se muestra a continuación:



Los puntos de referencia anatómicos pueden ser más fácilmente identificados si se observa y palpa el ceño fruncido al máximo. Antes inyectar, colocar firmemente el dedo pulgar o el índice debajo del borde orbital con el fin de evitar extravasación en este lugar. La aguja debe estar apuntando hacia arriba y hacia adentro durante la inyección. Con el objeto de reducir el riesgo de ptosis, evitar las inyecciones cerca al musculo elevador del parpado superior, particularmente en pacientes con gran complejo ceja-depresor (depresor superciliar). Las inyecciones en el músculo corrugador deben ser hechas en la parte central del mismo, por lo menos 1 cm por encima del borde orbital.

El intervalo de tratamiento depende de la respuesta individual del paciente después de evaluación. En estudios clínicos, un efecto óptimo fue demostrado por hasta 4 meses después de la inyección. Algunos pacientes mantuvieron la respuesta a los 5 meses. El intervalo de tratamiento no debe ser más frecuente a cada tres meses.

En caso de que el tratamiento falle o el efecto disminuya tras repetidas inyecciones, métodos alternativos de tratamiento deben ser empleados. En caso de que el tratamiento falle después de la primera sesión de tratamiento, las siguientes estrategias pueden ser consideradas:

Análisis de las causas de la falla, por ejemplo músculo inyectado incorrecto, técnica de inyección, y formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina.

Reevaluación de la relevancia del tratamiento con Dysport.

Niños: La seguridad y eficacia de Dysport en el tratamiento de líneas glabellares en individuos menores de 18 años, no ha sido demostrada.

Forma de administración

Dysport se reconstituye con solución de cloruro de sodio inyectable (0.9%) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante inyección intramuscular para el tratamiento de líneas glaberales moderadas a severas, como se indicó anteriormente.

Líneas ciliares moderadas a severas

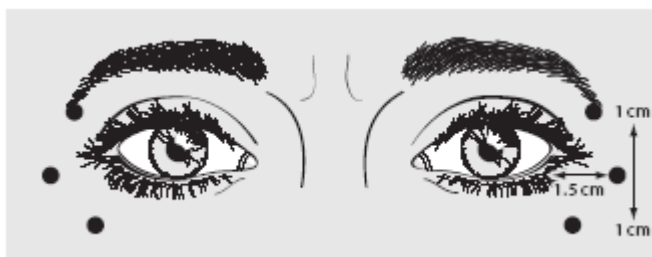
Posología

Pacientes de hasta 50 años de edad: La dosis recomendada en pacientes de 50 años de edad o menos es de 30 unidades (0.15 mL) de Dysport para cada ojo, dividida en 3 sitios de inyección (dosis total 60 unidades).

Pacientes mayores de 50 años de edad: La dosis recomendada en pacientes de 50 años de edad o mayores es de 45 unidades (0.15 mL) de Dysport para cada ojo, dividida en 3 sitios de inyección (dosis total 90 unidades).

Todos los pacientes: Retire el maquillaje y desinfecte la piel con un antiséptico local. Las inyecciones intramusculares en el músculo orbicular del ojo deben realizarse en ángulos rectos (perpendicularmente) con respecto a la piel.

Deben administrarse 10 unidades (0.05 mL) en pacientes de 50 años o menos, o 15 unidades (0.05 mL) en pacientes de 50 años o mayores, en tres sitios de inyección. Los tres sitios de inyección se ubican en un radio de 1.5 cm del canto lateral, 1 cm fuera del borde orbital. Las ubicaciones precisas de los sitios de inyección se indican en el diagrama a continuación:



Debe solicitarse a los pacientes que sonrían. La inyección debe administrarse junto al extremo externo de las líneas ciliares laterales. La inyección debe realizarse en dirección lateral, perpendicular a las líneas ciliares laterales. Debe tenerse cuidado de evitar inyectar cerca del margen inferior del músculo

zigomático mayor. Debe pedirse al paciente que no frote el área inyectada durante 12 horas después del tratamiento.

El intervalo entre ciclos de tratamiento no debe ser menor de 12 semanas.

Niños: No se recomienda el uso de Dysport en pacientes menores de 18 años.

Forma de administración

Pacientes de hasta 50 años de edad: Un vial de 500 unidades de Dysport se reconstituye con 2.5 mL de cloruro de sodio inyectable BP (0.9%) para obtener una solución conteniendo 200 unidades/mL de Dysport.

Pacientes de más de 50 años de edad: Un vial de 500 unidades de Dysport se reconstituye con 1.67 mL de cloruro de sodio inyectable BP (0.9%) para obtener una solución conteniendo 300 unidades/mL de Dysport.

Nuevas indicaciones:

Indicaciones Terapéuticas: (para uso bajo prescripción médica)

Dysport está indicado para la espasticidad focal, incluyendo el tratamiento de:

- Deformidad dinámica del pie equino, debida a la espasticidad en pacientes pediátricos con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores, que no estén en cama.
- Tratamiento sintomático de la espasticidad focal de extremidades superiores en adultos

Dysport también está indicado para los siguientes tratamientos:

- Tortícolis espasmódica en adultos
- Blefaroespasma en adultos
- Espasmo hemifacial en adultos
- Hiperhidrosis axilar en adultos
- Hiperhidrosis palmar en adultos
- Tratamiento de líneas glabellares moderadas a severas
- Tratamiento de líneas cantales laterales moderadas a severas

Nuevas precauciones y advertencias:

Se han reportado efectos adversos como resultado de la distribución de la toxina en sitios alejados del sitio de administración, los cuales, en algunos casos están asociados con disfagia, neumonía y/o debilidad importante, muy rara vez, con la muerte. Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden presentar debilidad muscular excesiva. El riesgo de ocurrencia de dichas reacciones adversas se

puede reducir utilizando la dosis mínima efectiva y no excediendo la dosis recomendada.

Dysport solamente debe ser usado con precaución y bajo estricta supervisión médica cercana en pacientes con evidencia clínica o sub-clínica de una marcada transmisión neuromuscular deficiente (por ejemplo, miastenia gravis). Estos pacientes pueden presentar un aumento en la sensibilidad a agentes como Dysport, lo cual puede provocar una debilidad muscular excesiva con las dosis terapéuticas. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes están en mayor riesgo de este efecto secundario.

Raramente se han reportado casos de muerte luego del tratamiento con toxina botulínica tipo A o B; en ocasiones relacionados con disfagia, neumopatía (incluyendo pero no limitado a disnea, fallo respiratorio, paro respiratorio) y/o en pacientes con astenia importante. Pacientes con trastornos que causan defectos en la transmisión neuromuscular, dificultad para deglutir o respirar tienen un mayor riesgo de experimentar estos efectos. En estos pacientes, el tratamiento debe ser administrado bajo el control de un especialista y sólo si el beneficio del tratamiento supera el riesgo.

Dysport debe administrarse con precaución a pacientes con problemas pre-existentes para deglutir o respirar, puesto que pueden empeorar después de la distribución del efecto de la toxina en los músculos relevantes. Se ha presentado aspiración en raras ocasiones y representa un riesgo durante el tratamiento de pacientes con afección respiratoria crónica.

No se debe exceder la posología y frecuencia recomendada para la administración de Dysport.

Los pacientes y sus familiares deben ser advertidos sobre la necesidad de tratamiento médico inmediato en caso de dificultad para deglutir, hablar o respirar.

Para el tratamiento de la espasticidad asociada con parálisis cerebral en niños, Dysport sólo se debe utilizar en niños de 2 años de edad o mayores.

Dysport no debe utilizarse para tratar la espasticidad en pacientes que han desarrollado una contractura fija.

Al igual que con cualquier inyección intramuscular, Dysport sólo debe utilizarse cuando sea estrictamente necesario en pacientes con tiempos de sangrado prolongado, infección o inflamación en el sitio de la inyección.

Dysport sólo debe usarse para tratar un único paciente, durante una única sesión. Las precauciones específicas deben ser tenidas en cuenta durante la preparación y administración del producto y para la inactivación y eliminación de cualquier resto de solución reconstituida.

Se ha observado raramente la formación de anticuerpos a la toxina botulínica en pacientes que reciben Dysport. Clínicamente, los anticuerpos neutralizantes han sido detectados mediante deterioro sustancial en la respuesta a la terapia y/o la necesidad de uso constante de dosis mayores.

Cuando se tratan líneas glabellares, es esencial estudiar la anatomía facial del paciente antes de la administración. La asimetría facial, ptosis, dermatocalcia excesiva, cicatrices y cualquier alteración a esta anatomía, como resultado de intervenciones quirúrgicas previas, deben ser tenidas en consideración. Se debe tener precaución cuando el músculo objetivo muestra excesiva debilidad o atrofia.

Se debe tener especial consideración antes de la inyección de pacientes quienes hayan experimentado una reacción alérgica previa a productos que contienen toxina botulínica tipo A. El mayor riesgo de una reacción alérgica debe considerarse en relación al beneficio del tratamiento.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2017, numeral 3.3.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia únicamente así:

Nuevas Indicaciones: Dysport está indicado para el tratamiento sintomático de la espasticidad focal de:

- **Extremidades superiores en adultos**
- **Extremidades inferiores en adultos que afectan la articulación del tobillo debido a accidente cerebrovascular o lesión cerebral traumática (TBI)**
- **Deformidad dinámica del pie de equino, en pacientes pediátricos ambulatorios, con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.**

Dysport está indicado en adultos para el tratamiento sintomático de:

- **Torticollis espasmódica**

- Blefaroespasmio
- Espasmo hemifacial
- Hiperhidrosis axilar
- Hiperhidrosis palmar

Dysport está indicado para la mejoría temporal en la apariencia de moderada a severa:

- Líneas glabellares (líneas verticales entre las cejas) vistas en el máximo fruncimiento del ceño y/o
- Líneas cantales laterales (líneas de patas de gallo) vistas a la máxima sonrisa

En pacientes adultos menores de 65 años, cuando la gravedad de estas líneas tiene un importante impacto psicológico en el paciente

El uso para mejorar la apariencia de líneas glabellares moderadas a severas no esta relacionado con la recuperación o mantenimiento de la capacidad funcional o vital de las personas.

Nuevas Precauciones y advertencias: Se han reportado efectos adversos como resultado de la distribución de la toxina en sitios alejados del sitio de administración, los cuales, en algunos casos están asociados con disfagia, neumonía y/o debilidad importante, muy rara vez, con la muerte. Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden presentar debilidad muscular excesiva. El riesgo de ocurrencia de dichas reacciones adversas se puede reducir utilizando la dosis mínima efectiva y no excediendo la dosis recomendada.

Dysport solamente debe ser usado con precaución y bajo estricta supervisión médica cercana en pacientes con evidencia clínica o sub-clínica de una marcada transmisión neuromuscular deficiente (por ejemplo, miastenia gravis). Estos pacientes pueden presentar un aumento en la sensibilidad a agentes como Dysport, lo cual puede provocar una debilidad muscular excesiva con las dosis terapéuticas. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes están en mayor riesgo de este efecto secundario.

Debe tenerse precaución al tratar pacientes adultos especialmente a los ancianos, con espasticidad focal que afecta a las extremidades inferiores, que pueden estar en mayor riesgo de caídas.

En los estudios clínicos controlados con placebo, en los que los pacientes recibieron tratamiento para la espasticidad de las extremidades inferiores, el 6.3% y el 3.7% de los pacientes experimentaron una disminución en los grupos de Dysport y placebo, respectivamente.

Se han notificado casos muy raros de muerte, ocasionalmente en el contexto de disfagia, neumopatía (incluyendo pero no limitado a disnea, insuficiencia respiratoria, paro respiratorio) y/o en pacientes con astenia significativa después del tratamiento con toxina botulínica A o B. Los pacientes con trastornos resultantes de una transmisión neuromuscular defectuosa, dificultad para tragar o para respirar, están en más riesgo de experimentar estos efectos. En estos pacientes, el tratamiento debe ser administrado bajo el control de un especialista y sólo si el beneficio del tratamiento supera el riesgo.

Dysport debe administrarse con precaución a pacientes con problemas pre-existentes para deglutir o respirar, puesto que pueden empeorar después de la distribución del efecto de la toxina en los músculos relevantes. Se ha presentado aspiración en raras ocasiones y representa un riesgo durante el tratamiento de pacientes con afección respiratoria crónica.

No se debe exceder la posología y frecuencia recomendada para la administración de Dysport.

Los pacientes y sus cuidadores deben ser advertidos sobre la necesidad de tratamiento médico inmediato en caso de dificultades para deglutir, hablar o respirar.

Para el tratamiento de la espasticidad asociada con parálisis cerebral en niños, Dysport sólo se debe utilizar en niños de 2 años de edad o mayores.

Dysport no debe utilizarse para tratar la espasticidad en pacientes que han desarrollado una contractura fija.

Al igual que con cualquier inyección intramuscular, Dysport sólo debe utilizarse cuando sea estrictamente necesario en pacientes con tiempos de sangrado prolongado, infección o inflamación en el sitio de la inyección.

Dysport sólo debe usarse para tratar un único paciente, durante una única sesión. Las precauciones específicas deben ser tenidas en cuenta durante la preparación y administración del producto y para la inactivación y **eliminación de cualquier resto de solución reconstituida.**

Se ha observado raramente la formación de anticuerpos a la toxina botulínica en pacientes que reciben Dysport. Clínicamente, los anticuerpos neutralizantes han sido detectados mediante deterioro sustancial en la respuesta a la terapia y/o la necesidad de uso constante de dosis mayores.

Cuando se tratan líneas glabellares, es esencial estudiar la anatomía facial del paciente antes de la administración. La asimetría facial, ptosis, dermatocalcia excesiva, cicatrices y cualquier alteración a esta anatomía, como resultado de intervenciones quirúrgicas previas, deben ser tenidas en consideración. Se debe tener precaución cuando el músculo objetivo muestra excesiva debilidad o atrofia.

Se debe tener especial consideración antes de la inyección de pacientes quienes hayan experimentado una reacción alérgica previa a productos que contienen toxina botulínica tipo A. El mayor riesgo de una reacción alérgica debe considerarse en relación al beneficio del tratamiento.

El efecto de administrar diferentes neurotoxinas botulinum durante el curso del tratamiento con Dysport es desconocido y debe ser evitado.

Dosificación y Grupo etario:



Espasticidad focal en adultos

Extremidades superiores

Posología

La dosificación en sesiones de tratamiento iniciales y secuenciales se debe adaptar para cada individuo, con base en el tamaño, el número y el sitio de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente a tratamientos anteriores, y / o la historia de eventos adversos con Dysport. En los ensayos clínicos, las dosis de 500 Unidades y 1000 Unidades se dividieron entre los músculos seleccionados en una sesión de tratamiento dada como se muestra a continuación.

Generalmente, no más que 1 mL debe ser administrado en el sitio como inyección única.

Músculos inyectados	Dosis recomendada de
	 



	Dysport (U)
Flexor carpi radialis (FCR)	100 - 200 U
Flexor carpi ulnaris (FCU)	100 - 200 U
Flexor digitorum profundus (FDP)	100 - 200 U
Flexor digitorum superficialis (FDS)	100 - 200 U
Flexor Pollicis Longus	100 - 200 U
Adductor Pollicis	25 - 50 U
Brachialis	200 - 400 U
Brachioradialis	100 - 200 U
Biceps Brachii (BB)	200 - 400 U
Pronator Teres	100 - 200 U
Triceps Brachii (cabeza larga)	150 - 300 U
Pectoralis Major	150 - 300 U
Subscapularis	150 - 300 U
Latissimus Dorsi	150 - 300 U

Aunque la localización real de los sitios de inyección se puede determinar por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo la electromiografía, la estimulación eléctrica o el ultrasonido.

La mejoría clínica se puede esperar una semana después de la inyección y puede durar hasta 20 semanas. Las inyecciones pueden repetirse cada 12-16 semanas o según sea necesario para mantener la respuesta, pero no más frecuentemente que cada 12 semanas. El grado y el patrón de la espasticidad muscular en el momento de re-inyección pueden requerir modificación en la dosis de toxina Dysport y los músculos a inyectar.

Espasticidad de las extremidades inferiores que afecta la articulación del tobillo:

Posología

En ensayos clínicos, las dosis de 1000U y 1500U se dividieron entre los músculos seleccionados. La dosis exacta en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial debe adaptarse al individuo en función del tamaño y el número de músculos implicados, la gravedad de la espasticidad, también teniendo en cuenta la debilidad muscular local y la respuesta del paciente al tratamiento previo. Sin embargo, la dosis total no debe exceder de 1500U.

No se debe administrar más de 1 ml en cualquier sitio de inyección.

Músculo	Dosis recomendada de Dysport (U)	Número de sitios de inyección por musculo
Musculo objetivo primario		
Músculo sóleo	300 - 550 U	2 - 4
Gastrocnemio		
Cabeza medial	100 – 450 U	1 - 3
Cabeza lateral	100 – 450 U	1 - 3
Músculos distales		
Tibial posterior	100 – 250 U	1 – 3
Flexor digitorum largo	50 – 200 U	1 – 2
Flexor digitorum brevis	50 – 200 U	1 – 2
Flexor hallucis largo	50 – 200 U	1 – 2
Flexor hallucis brevis	50 – 100 U	1 - 2

El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden requerir alteraciones en la dosis de Dysport y en los músculos a inyectar.

Aunque la localización real de los sitios de inyección puede determinarse por palpación, el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo Electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonido se recomiendan para ayudar a dirigir con precisión los sitios de la inyección. El tratamiento repetido de Dysport se debe administrar cada 12 a 16 semanas, o más largo según sea necesario, basado en el retorno de los síntomas clínicos pero no antes de 12 semanas después de la inyección anterior.

Extremidades superiores e inferiores:

Si se requiere tratamiento en las extremidades superiores e inferiores durante la misma sesión de tratamiento, la dosis de Dysport a inyectar en cada extremidad debe adaptarse a la necesidad del individuo de acuerdo con la posología pertinente y sin exceder una dosis total de 1500U.

Niños: No se han demostrado ni la seguridad ni la efectividad de Dysport en el tratamiento de la espasticidad focal que afecta las extremidades superiores en niños.

Pacientes mayores (≥ 65 años): La experiencia clínica no ha identificado diferencias en la respuesta entre los pacientes mayores y los adultos más jóvenes. En general, los pacientes mayores se deben observar para evaluar su tolerabilidad a Dysport, debido a la mayor frecuencia de enfermedades concomitantes y de otras terapias con medicamentos.

Forma de administración

Cuando se trata la espasticidad focal que afecta las extremidades superiores e inferiores en adultos, Dysport se reconstituye con inyección de cloruro de sodio B.P. (0.9 % p/v), para lograr una solución que contenga 100 unidades/ml, 200 unidades/ml o 500 unidades/ml de Dysport.

Dysport debe ser administrada por inyección intramuscular en los músculos como se describe anteriormente.

Deformidad dinámica del pie equino, en pacientes pediátricos ambulatorios con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

Posología

La dosis en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial deben adaptarse a la persona en función del tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente al tratamiento previo y/o **historial de eventos adversos con toxinas botulínicas. Para iniciar el tratamiento, debe considerarse comenzar con una dosis más baja.**

La dosis total máxima de Dysport administrada por sesión de tratamiento no debe exceder 15 unidades/kg para inyecciones unilaterales de miembros inferiores o 30 unidades/kg para inyecciones bilaterales. Además, la dosis total de Dysport por sesión de tratamiento no debe exceder de 1000 unidades o 30 unidades/kg, lo que sea menor. La dosis total administrada debe dividirse entre los músculos espásticos afectados de la(s) extremidad(s) inferior(s). Cuando sea posible, la dosis debe distribuirse en más de 1 sitio de inyección en cualquier músculo.

No debe administrarse más de 0.5 ml de Dysport en cualquier sitio de inyección.

Consulte la tabla siguiente para la dosificación recomendada:

Músculo	Rango de Dosis recomendada por musculo por pierna (U/Kg Peso corporal)	Número de sitios de inyección por musculo
Gastrocnemio	5 a 15 U/Kg	Hasta 4
Sóleo	4 a 6 U/Kg	Hasta 2
Tibial posterior	3 a 5 U/Kg	Hasta 2
Dosis total	Hasta 15 U/Kg/pierna	

Aunque la localización real de los sitios de inyección puede determinarse por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo Electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonido para dirigirse a los sitios de inyección.

Debe administrarse el tratamiento repetido con Dysport cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de las 12 semanas posteriores a la inyección anterior. La mayoría de los pacientes en los estudios clínicos se retiraron entre 16 - 22 semanas; Sin embargo, algunos pacientes tuvieron una duración de respuesta más larga, es decir, 28 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden requerir alteraciones en la dosis de Dysport y los músculos a inyectar.

Se puede esperar una mejoría clínica dentro de las dos semanas posteriores a la inyección.

Forma de administración

Cuando se trata la espasticidad asociada con parálisis cerebral pediátrica, reconstituir un vial de Dysport con de cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) y es administrado mediante inyección intramuscular como se detalló anteriormente.

Tortícolis espasmódica

Posología

Las dosis recomendadas para tortícolis se aplican a los adultos de todas las edades, siempre y cuando se trate de personas de peso normal, sin evidencia de reducción de la masa muscular del cuello. Una dosis reducida puede ser apropiada en pacientes notablemente bajos de peso o en pacientes mayores, cuya masa muscular puede estar reducida.

La dosis inicial recomendada para el tratamiento de tortícolis espasmódica es de 500 unidades por paciente, administrada como una dosis dividida en los dos o tres músculos más activos del cuello.

- En el caso de tortícolis rotativa, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio capitis, ipsilateral a la dirección de la rotación mentón/cabeza, y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo, contralateral a la rotación.
- Para laterocolis, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio capitis ipsilateral y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo ipsilateral. En los casos asociados con elevación del hombro, el músculo trapecio ipsilateral o el elevador de la escapula, pueden también requerir tratamiento de acuerdo a la hipertrofia visible del músculo o a la lectura electromiográfica (EMG). Cuando sea necesario inyectar tres músculos, distribuir las 500 unidades de la siguiente manera: 300 unidades en el esplenio capitis, 100 unidades en el esternocleidomastoideo y 100 unidades en el tercer músculo.
- Para retrocolis, distribuir las 500 unidades administrando 250 unidades en cada uno de los músculos esplenio capitis. Las

inyecciones bilaterales en los esplenios pueden incrementar el riesgo de debilidad muscular en el cuello.

- Todas las otras formas de tortícolis dependen en gran medida del conocimiento del especialista y de la EMG para identificar y tratar los músculos más activos. La EMG debe emplearse para el diagnóstico de todas las formas complejas de tortícolis, para una reevaluación después de inyecciones infructuosas en casos no complejos, y para guiar inyecciones en músculos profundos o en el caso de pacientes con sobrepeso cuyos músculos del cuello son difícilmente palpables.

En administraciones posteriores, las dosis se pueden ajustar de acuerdo a la respuesta clínica y a los efectos secundarios observados. Se recomiendan intervalos de dosis de entre 250 y 1000 unidades; sin embargo, las dosis más altas pueden estar acompañadas por un incremento en los efectos secundarios, particularmente disfagia. La máxima dosis administrada no debe exceder de 1000 unidades.

El alivio de los síntomas de tortícolis debe esperarse dentro de la primera semana después de la inyección.

Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o según se requiera para mantener la respuesta, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de tortícolis espasmódica en niños.

Forma de administración

En el tratamiento de tortícolis espasmódica, reconstituir Dysport con cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 500 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante inyección intramuscular como se indicó anteriormente.

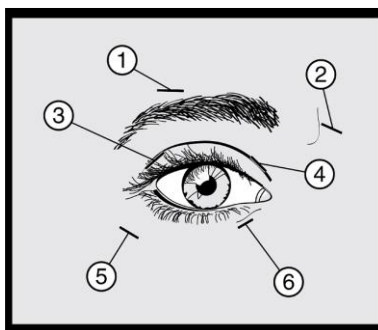
Blefaroespasmó y espasmo hemifacial:

Posología

En un ensayo clínico sobre el uso de Dysport para el tratamiento del blefaroespasmó esencial benigno, una dosis de 40 unidades por ojo fue significativamente eficaz. Dosis de 80 unidades y 120 unidades por ojo resultaron en una mayor duración del efecto. Sin embargo, la incidencia de

eventos adversos locales, específicamente ptosis, fue relacionada con la dosis. En el tratamiento del blefaroespasmio y el espasmo hemifacial, la dosis máxima utilizada no debe exceder una dosis total de 120 unidades por ojo.

Se debe hacer una inyección de 10 unidades (0.05 ml) medialmente y 10 unidades (0.05 ml) lateralmente en la unión entre las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior (3 y 4) y orbicular inferior (5 y 6) de cada ojo. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, se deben evitar las inyecciones cerca del elevador del párpado superior.



Para las inyecciones en el párpado superior, la aguja debe dirigirse lejos de su centro para evitar el músculo elevador. Se adjunta un esquema para facilitar la ejecución de dichas inyecciones. El alivio de síntomas puede esperarse al cabo de dos a cuatro días con un efecto máximo al cabo de dos semanas.

Las inyecciones deben repetirse aproximadamente cada doce semanas o según se requiera para prevenir la recurrencia de los síntomas, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

En las administraciones posteriores, si la respuesta del tratamiento inicial se considera insuficiente, puede ser necesario aumentar la dosis por ojo a:

- 60 unidades: 10 unidades (0.05 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente;
- 80 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente; o
- hasta 120 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 40 unidades (0.2 mL) lateralmente,

por encima y por debajo de cada ojo en la forma descrita anteriormente. Sitios adicionales en el músculo frontal, por encima de las cejas (1 y 2) también se pueden inyectar si los espasmos interfieren con la visión.

En los casos de blefaroespasmio unilateral, las inyecciones deben limitarse al ojo afectado. Los pacientes con espasmo hemifacial deben ser tratados de la misma manera que para blefaroespasmio unilateral. Las dosis

recomendadas son aplicables a adultos de todas las edades, incluyendo ancianos.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de blefaroespasmos y espasmo hemifacial en niños.

Forma de administración

Durante el tratamiento de blefaroespasmos y espasmo hemifacial, reconstituir el vial de Dysport con cloruro de sodio inyectable BP (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante una inyección subcutánea medial y lateralmente en la unión de las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior e inferior de cada ojo.

Hiperhidrosis Axilar

La dosis máxima administrada no debe exceder 200 unidades por axila

Posología

La dosis inicial recomendada es de 100 unidades por axila. Si no se alcanza el efecto deseado, es posible administrar hasta 200 unidades por axila para inyecciones subsiguientes. Debe determinarse previamente el área a inyectar utilizando la prueba de Yodo-almidón. Ambas axilas deben ser lavadas y desinfectadas. A continuación se administran inyecciones intradérmicas en diez sitios de 10 unidades cada una, 100 unidades por axila en total. El efecto máximo puede observarse dos semanas después de la inyección. En la mayoría de los casos, la dosis recomendada proporcionará la supresión adecuada de la secreción de sudor durante aproximadamente 48 semanas. El tiempo adecuado para una próxima aplicación se determina de manera individual, cuando la secreción de sudor del paciente ha vuelto a su nivel normal, pero con una frecuencia no menor a 12 semanas. Existe evidencia de un efecto acumulativo de dosis repetidas, de manera que el tiempo de cada tratamiento para un paciente dado debe determinarse de forma individual.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de hiperhidrosis axilar en niños.

Forma de administración

Dysport se reconstituye con 2.5 mL de solución de cloruro de sodio inyectable (0.9%) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante una inyección intradérmica en diez sitios durante el tratamiento de hiperhidrosis axilar.

Hiperhidrosis palmar

Posología

Adultos y ancianos: Para hiperhidrosis palmar, la dosis total utilizada es de 120 unidades por palma, distribuida en 6 a 25 puntos de inyección subcutánea distintos, 10 unidades por punto.

Forma de administración

Durante el tratamiento de hiperhidrosis palmar, el producto debe administrarse por medio de una inyección subdérmica, usualmente con una aguja de calibre 26, en las áreas hiperidróticas previamente determinadas. Algunos estudios no utilizan anestésicos, otros utilizan la congelación local de la palma o bloqueos de los nervios medial y ulnar para minimizar el dolor.

Líneas glabellares moderadas a severas y/o líneas cantales laterales

Posología

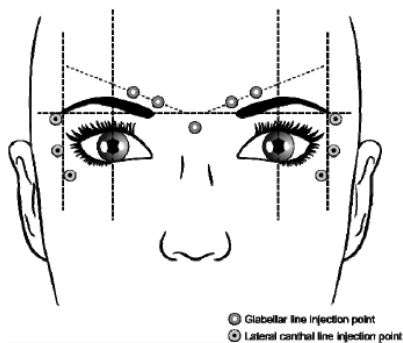
El intervalo de tratamiento depende de la respuesta del paciente después de la evaluación.

El intervalo de tratamiento con Dysport no debe ser más frecuente que cada tres meses.

Eliminar cualquier maquillaje y desinfectar la piel con un antiséptico local.

Las inyecciones intramusculares deben realizarse usando una aguja estéril de calibre 29 - 30.

Los puntos de inyección recomendados para líneas glabellares y líneas cantales laterales son descritos abajo:



Líneas Glabellares:

La dosis recomendada es de 50 unidades (0.25 ml de solución reconstituida) de Dysport para dividirse en 5 puntos de inyección, 10 unidades (0.05 ml de solución reconstituida) se administran por vía intramuscular, perpendicular a

la piel, en cada uno de los 5 sitios: 2 inyecciones en cada músculo corrugador y una en el músculo proceral cerca del ángulo nasofrontal como se muestra arriba.

Los puntos de referencia anatómicos pueden ser identificados más fácilmente si son observados y palpados con el ceño fruncido al máximo. Antes de la inyección, coloque el pulgar o el dedo índice firmemente debajo del borde orbital para evitar la extravasación debajo del borde orbital.

La aguja debe estar apuntada hacia arriba y medialmente durante la inyección. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, evitar las inyecciones cerca del músculo levator palpebrae superioris, en particular en pacientes con complejos más grandes del depresor de la frente (depresor supercili). Las inyecciones en el músculo ondulator deben hacerse en la parte central de ese músculo, al menos 1 cm por encima del borde orbital.

En estudios clínicos se demostró un efecto óptimo, en líneas glabellares, hasta 4 meses después de la inyección. Algunos pacientes seguían respondiendo a los 5 meses.

Líneas cantales laterales:

La dosis recomendada por lado es de 30 unidades (60 unidades para ambos lados, 0.30 ml de solución reconstituida) de Dysport, que se dividirá en 3 sitios de inyección; se deben administrar 10 unidades (0.05 ml de solución reconstituida) por vía intramuscular en cada punto de inyección.

La inyección debe ser lateral (20 - 30° de ángulo) a la piel y muy superficial. Todos los puntos de inyección deben estar en la parte externa del músculo orbicular del ojo y lo suficientemente lejos del borde orbital (aproximadamente 1 - 2 cm) como se muestra arriba.

Los puntos de referencia anatómicos pueden identificarse más fácilmente si se observan y se palpan en la sonrisa máxima. Se debe tener cuidado para evitar inyectar los músculos zigomáticos mayor / menor para evitar la caída lateral de la boca y la sonrisa asimétrica.

Información General

En caso de que el tratamiento falle o el efecto disminuya tras inyecciones repetidas, métodos alternativos de tratamiento deben ser empleados. En caso de que el tratamiento falle después de la primera sesión de tratamiento, las siguientes estrategias pueden ser consideradas:

- Análisis de las causas de la falla, por ejemplo músculo inyectado incorrecto, técnica de inyección inapropiada, y formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina.
- Reevaluación de la relevancia del tratamiento con Dysport.

Se ha evaluado la eficacia y seguridad de las inyecciones repetidas de Dysport en líneas glaberales hasta 24 meses y hasta 8 ciclos repetidos de tratamiento y para líneas cantales laterales hasta 12 meses y hasta 5 ciclos de tratamiento repetidos.

Niños: La seguridad y eficacia de Dysport en el tratamiento de líneas glaberales moderadas a severas y líneas cantales laterales, en individuos menores de 18 años, no ha sido demostrada.

Forma de administración

Para líneas glaberales moderadas a severas o líneas cantales laterales, Dysport se reconstituye con solución de cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante inyección intramuscular como se indicó anteriormente.

Adicionalmente, la Sala recomienda negar el inserto y la información para prescribir ya que no se ajustan al presente concepto.

3.2.4.6 REPATHA® 140 mg/mL

Expediente : 20087350
Radicado : 2017114124
Fecha : 11/08/2017
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S

Composición: Cada mL contiene 140mg de Evolocumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Hiperlipidemia primaria:

indicado como adyuvante de la dieta y dosis máximas toleradas de estatina para el tratamiento de adultos con hipercolesterolemia familiar heterocigota o enfermedad cardiovascular aterosclerótica que requieren disminución adicional de colesterol ldl (ldl-c).

Hipercolesterolemia familiar homocigota:

indicado como adyuvante de la dieta y otras terapias hipolipemiantes (por ejemplo, estatinas, ezetimibe, aféresis de LDL) en adultos o adolescentes a partir de los 13 años con hipercolesterolemia familiar homocigota (HOFH) que requieren disminución adicional de colesterol LDL (LDL-C).

El efecto de evolocumab sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular no está determinado.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento.

Precauciones y advertencias: hable con su médico o farmacéutico antes de utilizar repatha.

Si utiliza repatha en combinación con una estatina y otros medicamentos para disminuir el colesterol lea el inserto del empaque de esos medicamentos en particular.

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

- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión 2 de julio 2017
- Información para prescribir versión 2 de julio 2017

Nuevas indicaciones:

Prevención de Eventos Cardiovasculares

Repatha® está indicado como adyuvante de la terapia hipolipemiente optimizada para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica que requieren disminución adicional del colesterol LDL (LDL-C).

Hiperlipidemia Primaria

REPATHA está indicado como adyuvante de la dieta y dosis máximas toleradas de estatina para el tratamiento de adultos con hipercolesterolemia familiar heterocigota o enfermedad cardiovascular aterosclerótica que requieren disminución adicional del colesterol LDL (LDL-C).

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota

REPATHA está indicado como adyuvante de la dieta y otras terapias hipolipemiantes (p.ej., estatinas, ezetimibe, aféresis de LDL) en adultos o adolescentes a partir de los 13 años con hipercolesterolemia familiar homocigota (HoFH) que requieren disminución adicional del colesterol LDL (LDL-C).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que los estudios allegados no sustentan

suficientemente la nueva indicación (eficacia y seguridad) puesto que la evidencia presentada no soporta beneficios en morbilidad representada en eventos tales como: evento cardiovascular, hospitalización por angina inestable o muertes por cualquier causa. Por tanto, la Sala considera que el interesado debe allegar estudios clínicos adicionales que permitan definir adecuadamente los parámetros anteriormente mencionados (evento cardiovascular, hospitalización por angina inestable o muertes por cualquier causa).

3.2.4.7 NOVORAPID® 100 U/mL

Expediente : 19910693

Radicado : 2017115627

Fecha : 14/08/2017

Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición: Cada mL de solución contiene 100 U de insulina asparta (equivalente a 3.5 mg)

Forma farmacéutica: Solución para inyección.

Indicaciones: Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños de 2 años de edad o más

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

Advertencias especiales y precauciones para el uso:

Una dosis inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, puede llevar a hiperglucemia y cetoacidosis diabética. Se puede presentar hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con la necesidad de insulina. El cambio de un paciente a otro tipo o marca de insulina debe ser hecho bajo estricta supervisión médica. Se pueden presentar reacciones en el sitio de inyección/infusión. Si se utiliza en combinación con tiazolidinedionas, se deben observar los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, especialmente en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva. En los pacientes mayores y en pacientes con insuficiencia renal o hepática, se debe intensificar el monitoreo de la glucosa y ajustar la dosis de novorapid® de manera individual. El tratamiento con novorapid® puede considerarse durante el embarazo y lactancia.

La administración de insulina puede provocar la formación de anticuerpos a la insulina, lo cual raramente puede requerir un ajuste de la dosis de insulina.

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

- Modificación de grupo etario.
- Modificación de indicaciones.
- Inserto profesional basado en CCDS Versión 17 (22-Dic-2017) para las presentaciones FlexPen® y Vial.

Nuevo grupo etario:

Adultos, adolescentes y niños de 1 año de edad en adelante.

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños de 1 año de edad en adelante

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información allegada no es adecuada, ya que los estudios clínicos presentados no demostraron la seguridad y eficacia en el grupo etario propuesto dado que en el diseño, ambos brazos de los estudios recibían el mismo análogo de acción rápida por lo que no tiene mayor sentido que se mencionen resultados comparativos.

La sala recomienda al interesado se alleguen estudios clínicos dirigidos al grupo etario propuesto con una metodología y control adecuados.

3.2.7 NUEVA CONCENTRACIÓN

3.2.7	BEMFOLA	75	UI/0,125	ml	Solución inyectable en pluma precargada
	BEMFOLA	150	UI/0,25	ml	Solución inyectable en pluma precargada
	BEMFOLA	225	UI/0,375	ml	Solución inyectable en pluma precargada
	BEMFOLA	300	UI/0,5	ml	Solución inyectable en pluma precargada
	BEMFOLA	450	UI/0,75	ml	Solución inyectable en pluma precargada

Expediente : 20131222
Radicado : 2017107523
Fecha : 31/07/2017
Interesado : Gedeon Richter Colombia S.A.S

Composición:

Bemfola 75 UI/0,125 ml Solución inyectable en pluma precargada: Cada ml de la solución contiene 600 UI (equivalente a 44 microgramos) de folitropina alfa*. Cada pluma precargada administra 75 UI (equivalente a 5,5 microgramos) en 0,125 ml.

Bemfola 150 UI/0,25 ml Solución inyectable en pluma precargada: Cada ml de la solución contiene 600 UI (equivalente a 44 microgramos) de folitropina alfa*. Cada pluma precargada administra 150 UI (equivalente a 11 microgramos) en 0,125 ml.

Bemfola 225 UI/0,375 ml Solución inyectable en pluma precargada: Cada ml de la solución contiene 600 UI (equivalente a 44 microgramos) de folitropina alfa*. Cada pluma precargada administra 225 UI (equivalente a 16,5 microgramos) en 0,375 ml.

Bemfola 300 UI/0,5 ml Solución inyectable en pluma precargada: Cada ml de la solución contiene 600 UI (equivalente a 44 microgramos) de folitropina alfa*. Cada pluma precargada administra 300 UI (equivalente a 22 microgramos) en 0,5 ml.

Bemfola 450 UI/0,75 ml Solución inyectable en pluma precargada: Cada ml de la solución contiene 600 UI (equivalente a 44 microgramos) de folitropina alfa*. Cada pluma precargada administra 450 UI (equivalente a 33 microgramos) en 0,75 ml.

Forma farmacéutica: Solución inyectable en pluma precargada (inyectable)

Indicaciones:

En mujeres adultas:

- Anovulación (incluyendo el síndrome del ovario poliquístico) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.
- Estimulación del desarrollo folicular múltiple en pacientes sometidas a superovulación para realizar técnicas de reproducción asistida (TRA), tales como la fertilización in vitro (FIV), transferencia intratubárica de gametos y transferencia intratubárica de cigotos.

- La folitropina alfa, asociada a un preparado de hormona luteinizante (LH), se recomienda para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia severa de LH y FSH. En los ensayos clínicos, estas pacientes se definieron por un nivel sérico de LH endógena de < 1,2 UI/l.

En varones adultos:

- La folitropina alfa está indicada para estimular la espermatogénesis en varones con hipogonadismo hipogonadotrofo congénito o adquirido, administrado de forma concomitante con Gonadotropina Coriónica humana (hCG).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo folitropina alfa, a la FSH o a alguno de los excipientes.
- Tumores del hipotálamo o de la hipófisis;
- Aumento del tamaño de los ovarios o quistes ováricos no causados por el síndrome del ovario poliquístico;
- Hemorragias ginecológicas de etiología desconocida;
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario.

La folitropina alfa no se debe utilizar cuando no se puede obtener una respuesta eficaz, en casos tales como:

- Fallo ovárico primario;
- Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo.
- Tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo.
- Fallo testicular primario.

Precauciones y advertencias:

La folitropina alfa es una sustancia gonadotrópica potente capaz de causar reacciones adversas de leves a graves, y sólo se debe utilizar por médicos que estén muy familiarizados con los problemas de la infertilidad y su tratamiento.

El tratamiento con gonadotropinas requiere una cierta dedicación de tiempo por parte de los médicos y profesionales sanitarios, además de disponer de las instalaciones de monitorización apropiadas. En mujeres, el uso seguro y eficaz de la folitropina alfa requiere monitorizar la respuesta ovárica mediante ecografías, solas o preferiblemente combinadas con la determinación de los niveles séricos de estradiol, de manera regular. Puede existir un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH entre unas pacientes y otras, con una respuesta escasa a la FSH en algunas pacientes y una respuesta exagerada en otras. Tanto en varones como en mujeres, se debe utilizar la mínima dosis efectiva para lograr el objetivo del tratamiento.

Porfiria

Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria se deben controlar estrechamente durante el tratamiento con folitropina alfa. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Tratamiento en mujeres

Antes de iniciar el tratamiento, se debe valorar adecuadamente el tipo de infertilidad de la pareja y la posible existencia de contraindicaciones para el embarazo. En particular, se debe descartar la presencia de hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal e hiperprolactinemia, instaurando el tratamiento específico apropiado.

Las pacientes sometidas a estimulación del desarrollo folicular, ya sea como tratamiento de la infertilidad por anovulación o bien para practicar TRA, pueden presentar aumento del tamaño de los ovarios o hiperestimulación. La incidencia de estos eventos puede minimizarse aplicando las dosis y pautas de administración de folitropina alfa recomendadas y monitorizando cuidadosamente el tratamiento. Para la interpretación correcta de los índices de desarrollo y maduración folicular, el médico debe tener experiencia en la interpretación de las pruebas correspondientes.

En los ensayos clínicos se ha demostrado un aumento de la sensibilidad ovárica a la folitropina alfa cuando se administra con lutropina alfa. Si se considera apropiado aumentar la dosis de FSH, el ajuste de dosis se debe realizar preferiblemente a intervalos de 7 - 14 días y preferiblemente con incrementos de 37,5 - 75 UI.

No se ha efectuado una comparación directa de la folitropina alfa/LH frente a la gonadotropina menopáusica humana (hMG). La comparación con datos históricos sugiere que la tasa de ovulación obtenida con folitropina alfa/LH es similar a la que se obtiene con hMG.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Un cierto grado de incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.

A diferencia del aumento de tamaño ovárico no complicado, el SHO es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad. Incluye un aumento marcado del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y raramente pericárdica.

En los casos de SHO grave puede observarse la siguiente sintomatología: dolor abdominal, distensión abdominal, aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, hemoperitoneo, derrames pleurales, hidrotórax o distrés respiratorio agudo. Muy raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o episodios tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el síndrome de hiperestimulación ovárica son el síndrome del ovario poliquístico, las concentraciones absolutas altas o en rápido aumento de estradiol en el suero (por ejemplo, > 900 pg/ml o > 3.300 pmol/l en la anovulación; > 3.000 pg/ml o > 11.000 pmol/l en TRA) y una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo (por ejemplo, > 3 folículos de ≥ 14 mm de diámetro en la anovulación; ≥ 20 folículos de ≥ 12 mm de diámetro en las TRA).

El cumplimiento de la dosis recomendada de folitropina alfa y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica. Para identificar tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la vigilancia de los ciclos de estimulación mediante ecografías y determinaciones de estradiol.

Hay evidencias que sugieren que la hCG desempeña una función fundamental en el desencadenamiento del SHO y que el síndrome puede ser más grave y puede tener una duración más prolongada si se produce un embarazo. Por tanto, si se producen signos de hiperestimulación ovárica, por ejemplo, una concentración sérica de estradiol > 5.500 pg/ml o > 20.200 pmol/ml y/o ≥ 40 folículos en total, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave. La mayoría de las veces se produce después de que el tratamiento hormonal se ha suspendido y alcanza su máxima intensidad aproximadamente de siete a diez días después del tratamiento. Por lo tanto, se debe seguir a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos, antes de la ovulación, puede reducir la incidencia de hiperestimulación.

El síndrome de hiperestimulación ovárica leve o moderado se resuelve generalmente de manera espontánea. Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa, y hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo múltiple

En pacientes sometidas a la inducción de la ovulación, la incidencia de embarazo múltiple es más elevada que en el caso de la concepción natural. La mayoría de embarazos múltiples son gemelares. El embarazo múltiple, especialmente si el número de fetos es alto, conlleva un mayor riesgo de complicaciones maternas y perinatales.

Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica.

El riesgo de embarazos múltiples en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida se relaciona principalmente con el número de embriones transferidos, con la calidad de los mismos y con la edad de la paciente.

Antes de empezar el tratamiento se debe informar a las pacientes del riesgo potencial de partos múltiples.

Pérdida del embarazo

La incidencia de pérdida del embarazo debido a aborto espontáneo o provocado es mayor en pacientes sometidas a estimulación del desarrollo folicular para inducir la ovulación o practicar TRA que la observada tras la concepción natural.

Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazo ectópico, tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha notificado que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar TRA es mayor que en la población general.

Neoplasias del aparato reproductor

Se han descrito neoplasias, tanto benignas como malignas, del ovario y de otros órganos del aparato reproductor, en mujeres sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad.

Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres estériles.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto se considera debido a diferencias en las características de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, las características del semen) y a los embarazos múltiples.

Eventos tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso o en mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como antecedentes familiares o personales, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de empeoramiento o aparición de dichos fenómenos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas se deben sopesar frente a los riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo, así como el síndrome de hiperestimulación ovárica, también comportan un aumento del riesgo de acontecimientos tromboembólicos.

Tratamiento en varones

Unos niveles elevados de FSH endógena indican fallo testicular primario. Dichos pacientes no responden al tratamiento con folitropina alfa/hCG. La folitropina alfa no se debe usar cuando no se pueda obtener una respuesta eficaz.

Se recomienda practicar espermigramas de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento, como parte de la evaluación de la respuesta.

Contenido de sodio

Bemfola contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente «exento de sodio»

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son cefalea, quistes ováricos y reacciones locales en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de la inyección).

Se ha notificado con frecuencia síndrome de hiperestimulación ovárica leve o moderado y se debe considerar como un riesgo intrínseco del proceso de estimulación. El síndrome de hiperestimulación ovárica grave es poco frecuente.

En casos muy raros se puede producir tromboembolismo, asociado generalmente a un síndrome de hiperestimulación ovárica grave.

Las siguientes definiciones se aplican a la terminología de frecuencia usada de aquí en adelante:

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 ($< 1/10.000$)

Tratamiento en mujeres

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea

Trastornos vasculares

Muy raras: Tromboembolismo, generalmente asociado a síndrome de hiperestimulación ovárica grave.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Exacerbación o empeoramiento del asma

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dolor abdominal, distensión abdominal, molestias abdominales, náuseas, vómitos, diarrea

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy frecuentes: Quistes ováricos

Frecuentes: Síndrome de hiperestimulación ovárica leve o moderado (incluida la sintomatología relacionada)

Poco frecuentes: Síndrome de hiperestimulación ovárica grave (incluida la sintomatología relacionada)

Raras: Complicación del síndrome de hiperestimulación ovárica grave

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón o irritación en el lugar de inyección)

Tratamiento en varones

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Exacerbación y/o empeoramiento del asma

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Acné

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: Ginecomastia, varicocele

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón o irritación en el lugar de inyección)

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Aumento de peso

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a

notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

Interacciones:

La utilización concomitante de folitropina alfa con otros medicamentos utilizados para estimular la ovulación (por ejemplo, hCG, citrato de clomifeno) puede potenciar la respuesta folicular, mientras que la utilización concomitante de un agonista o antagonista de la GnRH para provocar una desensibilización hipofisaria puede incrementar la dosis de folitropina alfa necesaria para lograr una respuesta ovárica adecuada. No se han descrito otras interacciones con medicamentos clínicamente significativas durante el tratamiento con folitropina alfa

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Bemfola debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los trastornos de la fertilidad.

Debe proporcionarse a los pacientes el número adecuado de plumas para su ciclo de tratamiento e instruirles en el uso de las técnicas de inyección correctas.

Posología

Las recomendaciones posológicas para la folitropina alfa son las mismas que se utilizan para la FSH urinaria. La evaluación clínica de la folitropina alfa indica que sus dosis diarias, pautas de administración y procedimientos para monitorizar el tratamiento no deben ser distintos de los que se utilizan actualmente para los medicamentos que contienen FSH urinaria. Se aconseja adherirse a las dosis iniciales recomendadas, que se indican a continuación.

Estudios clínicos comparativos han demostrado que de media los pacientes requieren una dosis acumulativa menor y un periodo de tratamiento más corto con la folitropina alfa que con el tratamiento con FSH urinaria. Por tanto, se considera apropiado dar una dosis total menor de folitropina alfa que la generalmente utilizada para la FSH urinaria, no sólo para optimizar el desarrollo folicular sino también para minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica no deseada.

Mujeres con anovulación (incluyendo el síndrome de ovario poliquístico)

Bemfola puede administrarse mediante un ciclo de inyecciones diarias. En las mujeres con menstruación el tratamiento debe comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual.

Una pauta comúnmente utilizada comienza con 75-150 UI de FSH diarias y se incrementa

preferiblemente en 37,5 o 75 UI a intervalos de 7 días o, preferiblemente, 14 días, si fuera necesario para obtener una respuesta adecuada, pero no excesiva. El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y/o la secreción de estrógenos. La dosis máxima diaria no suele ser superior a 225 UI de FSH. Si una paciente no responde adecuadamente después de 4 semanas de tratamiento, ese ciclo debe interrumpirse y la paciente se debe someter a evaluaciones adicionales antes de que pueda reiniciar el tratamiento con una dosis inicial más alta que la del ciclo cancelado.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, se debe administrar una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa humana recombinante (hCG-r), ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI, de hCG, 24 - 48 horas después de la última inyección de folitropina alfa. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. Alternativamente, puede practicarse inseminación intrauterina (IIU).

Si se obtiene una respuesta excesiva, se debe interrumpir el tratamiento y no administrarse hCG. El tratamiento se debe reiniciar en el ciclo siguiente con una dosis más baja que la del ciclo previo.

Mujeres sometidas a estimulación ovárica para el desarrollo folicular múltiple previo a la fertilización in vitro u otras técnicas de reproducción asistida

Una pauta frecuente de tratamiento para inducir superovulación consiste en la administración de 150- 225 UI de folitropina alfa por día, comenzando el día 2 ó 3 del ciclo. El tratamiento debe continuar hasta que se alcance un desarrollo folicular adecuado (según los niveles séricos de estrógenos y/o la ecografía); las dosis deben ajustarse en función de la respuesta de la paciente, sin que se rebasen habitualmente las 450 UI diarias. En general, se alcanza un desarrollo folicular adecuado como media antes del décimo día de tratamiento (entre 5 y 20 días).

Al cabo de 24 -48 horas de la última inyección de folitropina alfa se debe administrar una única inyección de 250 microgramos de hCG-r, ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI de hCG, para inducir la maduración folicular final.

En la actualidad, se realiza frecuentemente un bloqueo hipofisario con un agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), para suprimir el pico endógeno de LH y controlar su secreción. En un protocolo habitual, la administración de folitropina alfa se inicia aproximadamente 2 semanas después de iniciar el tratamiento con el agonista, continuando ambos tratamientos hasta lograr un desarrollo folicular adecuado. Por ejemplo, tras 2 semanas de

tratamiento con el agonista, se administran 150 -225 UI de folitropina alfa durante los primeros 7 días y, a continuación, se ajusta la dosis según la respuesta ovárica.

La experiencia global con técnicas de FIV indica que, en general, la tasa de éxito del tratamiento permanece estable durante los primeros cuatro intentos, disminuyendo posteriormente de forma gradual.

Mujeres con anovulación debida a un déficit severo de LH y FSH

En mujeres con déficit de LH y FSH (hipogonadismo hipogonadotropo), el objetivo del tratamiento con Bemfola asociado a lutropina alfa es desarrollar un único folículo de Graaf maduro, a partir del cual se liberará el ovocito tras la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG). La folitropina alfa se debe administrar como un ciclo de inyecciones diarias, conjuntamente con lutropina alfa. . Puesto que estas pacientes son amenorreicas y tienen una escasa secreción endógena de estrógenos, el tratamiento puede comenzar en cualquier momento.

Una pauta recomendada comienza con 75 UI de lutropina alfa por día junto con 75 - 150 UI de FSH.

El tratamiento se debe adaptar a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y la respuesta estrogénica.

Si se considera apropiado aumentar la dosis de FSH, el ajuste de dosis se debe realizar preferiblemente a intervalos de 7 - 14 días y preferiblemente con incrementos de 37,5 -75 UI. Puede ser aceptable prolongar la duración de la estimulación en un ciclo determinado hasta 5 semanas.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, se debe administrar una inyección única de 250 microgramos de hCG-r, ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI, de hCG, 24 - 48 horas después de la última inyección de folitropina alfa y lutropina alfa. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente.

De forma alternativa, se puede realizar IIU.

Se puede considerar la necesidad de apoyo de la fase lútea, ya que la falta de sustancias con actividad luteotropa (LH/hCG) después de la ovulación puede dar lugar a un fracaso prematuro del cuerpo lúteo.

Si se obtiene una respuesta excesiva, se debe interrumpir el tratamiento y no administrarse hCG. El tratamiento se debe reiniciar en el ciclo siguiente con una dosis de FSH más baja que la del ciclo previo.

Varones con hipogonadismo hipogonadotropo

Bemfola se debe administrar a dosis de 150 UI tres veces por semana, de forma concomitante con hCG, durante un mínimo de 4 meses. Si después de este periodo el paciente no ha respondido, se puede continuar el tratamiento combinado; la experiencia clínica actual indica que se puede requerir un tratamiento de al menos 18 meses para lograr la espermatogénesis.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

No existe una recomendación de uso específica para folitropina alfa en la población de edad avanzada.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la folitropina alfa en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal o hepática

No se ha establecido la seguridad la eficacia y las propiedades farmacocinéticas de la folitropina alfa en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica

La folitropina alfa no se debe utilizar en la población pediátrica.

Forma de administración

Bemfola está indicado para la administración por vía subcutánea. La primera inyección de Bemfola se debe realizar bajo supervisión médica directa. La autoadministración de Bemfola sólo debe ser realizada por pacientes que estén bien motivados, adecuadamente instruidos y que tengan acceso a los consejos de un profesional.

Dado que la pluma precargada de Bemfola con cartucho de una sola dosis está destinada a una sola inyección, se deben proporcionar instrucciones claras a los pacientes, a fin de evitar el uso inadecuado de la presentación unidosis.

Para consultar las instrucciones sobre la administración con la pluma precargada, ver el prospecto

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017107523
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017107523

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

Composición:

Bemfola 75 UI/0,125 ml Solución inyectable en pluma precargada: Cada ml de la solución contiene 600 UI (equivalente a 44 microgramos) de folitropina alfa*. Cada pluma precargada administra 75 UI (equivalente a 5,5 microgramos) en 0,125 ml.

Bemfola 150 UI/0,25 ml Solución inyectable en pluma precargada: Cada ml de la solución contiene 600 UI (equivalente a 44 microgramos) de folitropina alfa*. Cada pluma precargada administra 150 UI (equivalente a 11 microgramos) en 0,125 ml.

Bemfola 225 UI/0,375 ml Solución inyectable en pluma precargada: Cada ml de la solución contiene 600 UI (equivalente a 44 microgramos) de folitropina alfa*. Cada pluma precargada administra 225 UI (equivalente a 16,5 microgramos) en 0,375 ml.

Bemfola 300 UI/0,5 ml Solución inyectable en pluma precargada: Cada ml de la solución contiene 600 UI (equivalente a 44 microgramos) de folitropina alfa*. Cada pluma precargada administra 300 UI (equivalente a 22 microgramos) en 0,5 ml.

Bemfola 450 UI/0,75 ml Solución inyectable en pluma precargada: Cada ml de la solución contiene 600 UI (equivalente a 44 microgramos) de folitropina alfa*. Cada pluma precargada administra 450 UI (equivalente a 33 microgramos) en 0,75 ml.

Forma farmacéutica: Solución inyectable en pluma precargada (inyectable)

Indicaciones:

En mujeres adultas:

- **Anovulación (incluyendo el síndrome del ovario poliquístico) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.**

- Estimulación del desarrollo folicular múltiple en pacientes sometidas a superovulación para realizar técnicas de reproducción asistida (TRA), tales como la fertilización in vitro (FIV), transferencia intratubárica de gametos y transferencia intratubárica de cigotos.

- La folitropina alfa, asociada a un preparado de hormona luteinizante (LH), se recomienda para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia severa de LH y FSH. En los ensayos clínicos, estas pacientes se definieron por un nivel sérico de LH endógena de $< 1,2$ UI/l.

En varones adultos:

- La folitropina alfa está indicada para estimular la espermatogénesis en varones con hipogonadismo hipogonadotrofo congénito o adquirido, administrado de forma concomitante con Gonadotropina Coriónica humana (hCG).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo folitropina alfa, a la FSH o a alguno de los excipientes.
- Tumores del hipotálamo o de la hipófisis;
- Aumento del tamaño de los ovarios o quistes ováricos no causados por el síndrome del ovario poliquístico;
- Hemorragias ginecológicas de etiología desconocida;
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario.

La folitropina alfa no se debe utilizar cuando no se puede obtener una respuesta eficaz, en casos tales como:

- Fallo ovárico primario;
- Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo.
- Tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo.
- Fallo testicular primario.

Precauciones y advertencias:

La folitropina alfa es una sustancia gonadotrópica potente capaz de causar reacciones adversas de leves a graves, y sólo se debe utilizar por médicos que estén muy familiarizados con los problemas de la infertilidad y su tratamiento.

El tratamiento con gonadotropinas requiere una cierta dedicación de tiempo por parte de los médicos y profesionales sanitarios, además de disponer de las instalaciones de monitorización apropiadas. En mujeres, el uso seguro y eficaz de la folitropina alfa requiere monitorizar la respuesta ovárica mediante ecografías, solas o preferiblemente combinadas con la

determinación de los niveles séricos de estradiol, de manera regular. Puede existir un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH entre unas pacientes y otras, con una respuesta escasa a la FSH en algunas pacientes y una respuesta exagerada en otras. Tanto en varones como en mujeres, se debe utilizar la mínima dosis efectiva para lograr el objetivo del tratamiento.

Porfiria

Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria se deben controlar estrechamente durante el tratamiento con folitropina alfa. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Tratamiento en mujeres

Antes de iniciar el tratamiento, se debe valorar adecuadamente el tipo de infertilidad de la pareja y la posible existencia de contraindicaciones para el embarazo. En particular, se debe descartar la presencia de hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal e hiperprolactinemia, instaurando el tratamiento específico apropiado.

Las pacientes sometidas a estimulación del desarrollo folicular, ya sea como tratamiento de la infertilidad por anovulación o bien para practicar TRA, pueden presentar aumento del tamaño de los ovarios o hiperestimulación. La incidencia de estos eventos puede minimizarse aplicando las dosis y pautas de administración de folitropina alfa recomendadas y monitorizando cuidadosamente el tratamiento. Para la interpretación correcta de los índices de desarrollo y maduración folicular, el médico debe tener experiencia en la interpretación de las pruebas correspondientes.

En los ensayos clínicos se ha demostrado un aumento de la sensibilidad ovárica a la folitropina alfa cuando se administra con lutropina alfa. Si se considera apropiado aumentar la dosis de FSH, el ajuste de dosis se debe realizar preferiblemente a intervalos de 7 - 14 días y preferiblemente con incrementos de 37,5 - 75 UI.

No se ha efectuado una comparación directa de la folitropina alfa/LH frente a la gonadotropina menopáusica humana (hMG). La comparación con datos históricos sugiere que la tasa de ovulación obtenida con folitropina alfa/LH es similar a la que se obtiene con hMG.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Un cierto grado de incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en

mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.

A diferencia del aumento de tamaño ovárico no complicado, el SHO es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad. Incluye un aumento marcado del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

En los casos de SHO grave puede observarse la siguiente sintomatología: dolor abdominal, distensión abdominal, aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, hemoperitoneo, derrames pleurales, hidrotórax o distrés respiratorio agudo. Muy raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o episodios tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el síndrome de hiperestimulación ovárica son el síndrome del ovario poliquístico, las concentraciones absolutas altas o en rápido aumento de estradiol en el suero (por ejemplo, > 900 pg/ml o > 3.300 pmol/l en la anovulación; > 3.000 pg/ml o > 11.000 pmol/l en TRA) y una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo (por ejemplo, > 3 folículos de ≥ 14 mm de diámetro en la anovulación; ≥ 20 folículos de ≥ 12 mm de diámetro en las TRA).

El cumplimiento de la dosis recomendada de folitropina alfa y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica. Para identificar tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la vigilancia de los ciclos de estimulación mediante ecografías y determinaciones de estradiol.

Hay evidencias que sugieren que la hCG desempeña una función fundamental en el desencadenamiento del SHO y que el síndrome puede ser más grave y puede tener una duración más prolongada si se produce un embarazo. Por tanto, si se producen signos de hiperestimulación ovárica, por ejemplo, una concentración sérica de estradiol > 5.500 pg/ml o > 20.200 pmol/ml y/o ≥ 40 folículos en total, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave. La mayoría de las veces se produce

después de que el tratamiento hormonal se ha suspendido y alcanza su máxima intensidad aproximadamente de siete a diez días después del tratamiento. Por lo tanto, se debe seguir a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos, antes de la ovulación, puede reducir la incidencia de hiperestimulación.

El síndrome de hiperestimulación ovárica leve o moderado se resuelve generalmente de manera espontánea. Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa, y hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo múltiple

En pacientes sometidas a la inducción de la ovulación, la incidencia de embarazo múltiple es más elevada que en el caso de la concepción natural. La mayoría de embarazos múltiples son gemelares. El embarazo múltiple, especialmente si el número de fetos es alto, conlleva un mayor riesgo de complicaciones maternas y perinatales.

Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica.

El riesgo de embarazos múltiples en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida se relaciona principalmente con el número de embriones transferidos, con la calidad de los mismos y con la edad de la paciente.

Antes de empezar el tratamiento se debe informar a las pacientes del riesgo potencial de partos múltiples.

Pérdida del embarazo

La incidencia de pérdida del embarazo debido a aborto espontáneo o provocado es mayor en pacientes sometidas a estimulación del desarrollo folicular para inducir la ovulación o practicar TRA que la observada tras la concepción natural.

Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubéutica presentan riesgo de embarazo ectópico, tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha notificado que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar TRA es mayor que en la población general.

Neoplasias del aparato reproductor

Se han descrito neoplasias, tanto benignas como malignas, del ovario y de otros órganos del aparato reproductor, en mujeres sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad.

Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres estériles.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto se considera debido a diferencias en las características de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, las características del semen) y a los embarazos múltiples.

Eventos tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso o en mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como antecedentes familiares o personales, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de empeoramiento o aparición de dichos fenómenos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas se deben sopesar frente a los riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo, así como el síndrome de hiperestimulación ovárica, también comportan un aumento del riesgo de acontecimientos tromboembólicos.

Tratamiento en varones

Unos niveles elevados de FSH endógena indican fallo testicular primario. Dichos pacientes no responden al tratamiento con folitropina alfa/hCG. La folitropina alfa no se debe usar cuando no se pueda obtener una respuesta eficaz.

Se recomienda practicar espermigramas de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento, como parte de la evaluación de la respuesta.

Contenido de sodio

Bemfola contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente «exento de sodio»

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son cefalea, quistes ováricos y reacciones locales en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de la inyección).

Se ha notificado con frecuencia síndrome de hiperestimulación ovárica leve o moderado y se debe considerar como un riesgo intrínseco del proceso de estimulación. El síndrome de hiperestimulación ovárica grave es poco frecuente.

En casos muy raros se puede producir tromboembolismo, asociado generalmente a un síndrome de hiperestimulación ovárica grave.

Las siguientes definiciones se aplican a la terminología de frecuencia usada de aquí en adelante:

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 ($< 1/10.000$)

Tratamiento en mujeres

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea

Trastornos vasculares

Muy raras: Tromboembolismo, generalmente asociado a síndrome de hiperestimulación ovárica grave.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Exacerbación o empeoramiento del asma

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dolor abdominal, distensión abdominal, molestias abdominales, náuseas, vómitos, diarrea

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy frecuentes: Quistes ováricos

Frecuentes: Síndrome de hiperestimulación ovárica leve o moderado (incluida la sintomatología relacionada)

Poco frecuentes: Síndrome de hiperestimulación ovárica grave (incluida la sintomatología relacionada)

Raras: Complicación del síndrome de hiperestimulación ovárica grave

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón o irritación en el lugar de inyección)

Tratamiento en varones

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Exacerbación y/o empeoramiento del asma

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Acné

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: Ginecomastia, varicocele

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón o irritación en el lugar de inyección)

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Aumento de peso

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

La utilización concomitante de folitropina alfa con otros medicamentos utilizados para estimular la ovulación (por ejemplo, hCG, citrato de clomifeno) puede potenciar la respuesta folicular, mientras que la utilización concomitante de un agonista o antagonista de la GnRH para provocar una desensibilización hipofisaria puede incrementar la dosis de folitropina alfa necesaria para lograr una respuesta ovárica adecuada. No se han descrito otras interacciones con medicamentos clínicamente significativas durante el tratamiento con folitropina alfa

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Bemfola debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los trastornos de la fertilidad.

Debe proporcionarse a los pacientes el número adecuado de plumas para su ciclo de tratamiento e instruirles en el uso de las técnicas de inyección correctas.

Posología

Las recomendaciones posológicas para la folitropina alfa son las mismas que se utilizan para la FSH urinaria. La evaluación clínica de la folitropina alfa indica que sus dosis diarias, pautas de administración y procedimientos para monitorizar el tratamiento no deben ser distintos de los que se utilizan actualmente para los medicamentos que contienen FSH urinaria. Se aconseja adherirse a las dosis iniciales recomendadas, que se indican a continuación.

Estudios clínicos comparativos han demostrado que de media los pacientes requieren una dosis acumulativa menor y un periodo de tratamiento más corto con la folitropina alfa que con el tratamiento con FSH urinaria. Por tanto, se considera apropiado dar una dosis total menor de folitropina alfa que la generalmente utilizada para la FSH urinaria, no sólo para optimizar el desarrollo folicular sino también para minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica no deseada.

Mujeres con anovulación (incluyendo el síndrome de ovario poliquístico)
Bemfola puede administrarse mediante un ciclo de inyecciones diarias. En las mujeres con menstruación el tratamiento debe comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual.

Una pauta comúnmente utilizada comienza con 75-150 UI de FSH diarias y se incrementa preferiblemente en 37,5 o 75 UI a intervalos de 7 días o, preferiblemente, 14 días, si fuera necesario para obtener una respuesta adecuada, pero no excesiva. El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y/o la secreción de estrógenos. La dosis máxima diaria no suele ser superior a 225 UI de FSH. Si una paciente no responde adecuadamente después de 4 semanas de tratamiento, ese ciclo debe interrumpirse y la paciente se debe someter a evaluaciones adicionales antes de que pueda reiniciar el tratamiento con una dosis inicial más alta que la del ciclo cancelado.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, se debe administrar una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa humana recombinante (hCG-r), ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI, de hCG, 24 - 48 horas después de la última inyección de folitropina alfa. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. Alternativamente, puede practicarse inseminación intrauterina (IIU).

Si se obtiene una respuesta excesiva, se debe interrumpir el tratamiento y no administrarse hCG. El tratamiento se debe reiniciar en el ciclo siguiente con una dosis más baja que la del ciclo previo.

Mujeres sometidas a estimulación ovárica para el desarrollo folicular múltiple previo a la fertilización in vitro u otras técnicas de reproducción asistida

Una pauta frecuente de tratamiento para inducir superovulación consiste en la administración de 150- 225 UI de folitropina alfa por día, comenzando el día 2 ó 3 del ciclo. El tratamiento debe continuar hasta que se alcance un desarrollo folicular adecuado (según los niveles séricos de estrógenos y/o la ecografía); las dosis deben ajustarse en función de la respuesta de la paciente, sin que se rebasen habitualmente las 450 UI diarias. En general, se alcanza un desarrollo folicular adecuado como media antes del décimo día de tratamiento (entre 5 y 20 días).

Al cabo de 24 -48 horas de la última inyección de folitropina alfa se debe administrar una única inyección de 250 microgramos de hCG-r, ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI de hCG, para inducir la maduración folicular final.

En la actualidad, se realiza frecuentemente un bloqueo hipofisario con un agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), para suprimir el pico endógeno de LH y controlar su secreción. En un protocolo habitual, la administración de folitropina alfa se inicia aproximadamente 2 semanas después de iniciar el tratamiento con el agonista, continuando ambos tratamientos hasta lograr un desarrollo folicular adecuado. Por ejemplo, tras 2 semanas de tratamiento con el agonista, se administran 150 -225 UI de folitropina alfa durante los primeros 7 días y, a continuación, se ajusta la dosis según la respuesta ovárica.

La experiencia global con técnicas de FIV indica que, en general, la tasa de éxito del tratamiento permanece estable durante los primeros cuatro intentos, disminuyendo posteriormente de forma gradual.

Mujeres con anovulación debida a un déficit severo de LH y FSH

En mujeres con déficit de LH y FSH (hipogonadismo hipogonadotropo), el objetivo del tratamiento con Bemfola asociado a lutropina alfa es desarrollar un único folículo de Graaf maduro, a partir del cual se liberará el ovocito tras la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG). La folitropina alfa se debe administrar como un ciclo de inyecciones diarias, conjuntamente con lutropina alfa. Puesto que estas pacientes son amenorreicas y tienen una escasa secreción endógena de estrógenos, el tratamiento puede comenzar en cualquier momento.

Una pauta recomendada comienza con 75 UI de lutropina alfa por día junto con 75 - 150 UI de FSH.

El tratamiento se debe adaptar a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y la respuesta estrogénica.

Si se considera apropiado aumentar la dosis de FSH, el ajuste de dosis se debe realizar preferiblemente a intervalos de 7 - 14 días y preferiblemente con incrementos de 37,5 -75 UI. Puede ser aceptable prolongar la duración de la estimulación en un ciclo determinado hasta 5 semanas.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, se debe administrar una inyección única de 250 microgramos de hCG-r, ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI, de hCG, 24 - 48 horas después de la última inyección de folitropina alfa y lutropina alfa. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente.

De forma alternativa, se puede realizar IIU.

Se puede considerar la necesidad de apoyo de la fase lútea, ya que la falta de sustancias con actividad luteotropa (LH/hCG) después de la ovulación puede dar lugar a un fracaso prematuro del cuerpo lúteo.

Si se obtiene una respuesta excesiva, se debe interrumpir el tratamiento y no administrarse hCG. El tratamiento se debe reiniciar en el ciclo siguiente con una dosis de FSH más baja que la del ciclo previo.

Varones con hipogonadismo hipogonadotropo

Bemfola se debe administrar a dosis de 150 UI tres veces por semana, de forma concomitante con hCG, durante un mínimo de 4 meses. Si después de este periodo el paciente no ha respondido, se puede continuar el tratamiento combinado; la experiencia clínica actual indica que se puede requerir un tratamiento de al menos 18 meses para lograr la espermatogénesis.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

No existe una recomendación de uso específica para folitropina alfa en la población de edad avanzada.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la folitropina alfa en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal o hepática

No se ha establecido la seguridad la eficacia y las propiedades farmacocinéticas de la folitropina alfa en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica

La folitropina alfa no se debe utilizar en la población pediátrica.

Forma de administración

Bemfola está indicado para la administración por vía subcutánea. La primera inyección de Bemfola se debe realizar bajo supervisión médica directa. La autoadministración de Bemfola sólo debe ser realizada por pacientes que estén bien motivados, adecuadamente instruidos y que tengan acceso a los consejos de un profesional.

Dado que la pluma precargada de Bemfola con cartucho de una sola dosis está destinada a una sola inyección, se deben proporcionar instrucciones claras a los pacientes, a fin de evitar el uso inadecuado de la presentación unidosis.

Para consultar las instrucciones sobre la administración con la pluma precargada, ver el prospecto

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 9.1.6.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 2017107523 y la información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017107523.

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

3.2.8 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

3.2.8.1 MENVEO®

Fecha : 31/07/2017
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Cada 0.5mL de la vacuna reconstituida contiene:
10mcg de Oligosacarido Meningococico Grupo A 10 µg conjugado con proteína crm 197 de corynebacterium diphtheriae 16,7 A 33, 3 µg
5mcg de oligosacarido meningococico grupo C 5 µG conjugado con proteína crm197 de corynebacterium diphtheriae 7,1 A 12,5 5 µg
5 mcg de oligosacarido meningococico grupo w-135, 5 µg conjugado con proteína crm197 de corynebacterium diphtheriae 3,3 A 8,3 µG.
5mcg de Oligosacarido Meningococico grupo Y 5 µg conjugado con proteína crm197 de corynebacterium diphtheriae 5,6 A 10 µG

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones: Menveo® está indicado en la inmunización activa de niños (desde los 2 meses de edad), adolescentes y adultos, para prevenir la enfermedad meningocócica invasiva causada por los grupos a, c, w-135 e y de la neisseria meningitidis. El uso de esta vacuna debe realizarse conforme con las recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier excipiente de la vacuna, incluyendo el toxoide diftérico (crm197) o una reacción potencialmente mortal después de la administración previa de una vacuna con componentes similares.

Precauciones

Y advertencias: advertencias: antes de la inyección de cualquier vacuna, la persona responsable de la administración debe tomar todas las precauciones conocidas para la prevención de reacciones alérgicas o de cualquier otro tipo, incluyendo historia clínica detallada y estado de salud actual. Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener disponible de inmediato el tratamiento y supervisión médica apropiada en el raro caso de presentarse un evento anafiláctico después de la administración de la vacuna. Pueden ocurrir reacciones relacionadas con ansiedad, incluyendo reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con estrés, asociadas con la vacunación como una respuesta psicógena a la inyección de la aguja. Es importante que se encuentren disponibles los procedimientos para evitar las lesiones por desmayos. Menveo® no se debe administrar por vía intravascular bajo ninguna circunstancia. Menveo® no protegerá contra enfermedades causadas por algún otro serogrupo de n. Meningitis no incluido en la vacuna. Al igual que sucede con cualquier vacuna, puede que no se produzca una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados. No mezcle menveo® o cualquiera

de sus componentes con cualquier otra vacuna o diluyente en la misma jeringa o vial. Precauciones: en personas inmunocomprometidas, es posible que la vacuna no produzca una respuesta adecuada de anticuerpos protectores. Menveo® no ha sido evaluado en individuos inmunocomprometidos, incluyendo individuos con infección por VIH, deficiencias del complemento e individuos con asplenia funcional o anatómica. Estos pueden no lograr respuesta inmune a las vacunas meningocócicas conjugadas de los grupos a, c, w-135 e y. Como con otras vacunas, la aplicación de menveo® debe ser pospuesta en individuos que sufran de enfermedad febril aguda. La presencia de una infección menor no es una contraindicación.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión CDS 5.0 de Mayo de 2016
- Información para prescribir versión CDS 5.0 de Mayo de 2016

Nueva dosificación:

Posología / dosificación-modo de administración

Posología

Niños de 2 a 23 meses de edad:

Las primeras tres dosis de Menveo, cada una de 0,5 ml deben ser administradas con un intervalo de al menos 2 meses y la cuarta dosis debe ser administrada durante el segundo año de vida (a los 12 a 16 meses).

En niños no vacunados de 7 a 23 meses de edad

Menveo debe ser administrado en dos dosis, cada una como dosis única 0,5 ml, debiendo ser administrada la segunda dosis en el segundo año de vida y al menos dos meses después de la primera dosis.

Niños (desde los 2 años de edad), adolescentes y adultos:

Menveo debe ser administrado como dosis única (0,5 ml).

Para niños entre 2 y 5 años de edad con elevado riesgo continuo de enfermedad meningocócica se puede administrar una segunda dosis 2 meses después de la primera dosis.

No existen datos para individuos mayores de 65 años de edad.

Existen datos limitados en individuos de edades entre 56-65 años.

Dosis de refuerzo

Menveo puede administrarse como una dosis de refuerzo a sujetos que previamente recibieron vacunación primaria con Menveo, otra vacuna meningocócica conjugada o vacuna meningocócica de polisacáridos no conjugada.

La necesidad y momento para una dosis de refuerzo en sujetos vacunados previamente con Menveo deben definirse de acuerdo con las recomendaciones nacionales.

Modo de administración

Cada dosis de Menveo debe ser administrada como una sola inyección intramuscular de 0,5 ml, preferiblemente en la cara antero lateral del muslo en lactantes o en el músculo deltoides (parte superior del brazo) en niños, adolescentes y adultos. No debe ser administrado por vía intravascular, subcutánea ni intradérmica.

Deben usarse sitios de inyección separados si se administrara más de una vacuna a la vez.

Instrucciones para el uso

Los contenidos de los dos componentes en los dos diferentes envases (polvo MenA y solución MenCWY) deben ser mezclados antes de la vacunación, lo que proporciona una dosis de 0,5 ml.

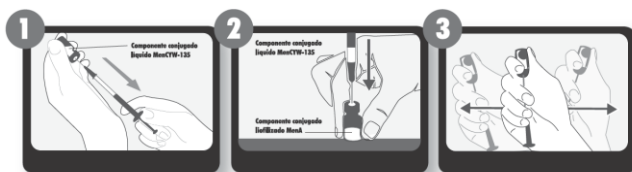
Los componentes de la vacuna deben ser inspeccionados visualmente antes y después de la reconstitución.

Reconstitución de la vacuna

Menveo debe ser preparado para la administración reconstituyendo el polvo (en el vial) con la solución (en el vial).

Usando una jeringa y una aguja adecuada (21G, 1 ½ pulgada de longitud o una 21G, 40 mm de longitud) extraiga el contenido completo del vial de solución e inyecte en el vial de polvo para reconstituir el componente conjugado MenA.

Invierta y agite el vial vigorosamente y luego extraiga 0,5 ml del producto reconstituido.



Sírvase notar que es normal que una pequeña cantidad del líquido permanezca en el vial luego de la extracción de la dosis.

Luego de la reconstitución, la vacuna es una solución transparente, incolora o de color amarillo claro, libre de partículas extrañas visibles. En el caso que se observe algún material particulado extraño y/o variación del aspecto físico, descarte la vacuna.

Antes de la inyección cambie la aguja por una adecuada para la administración. Asegúrese de que no existan burbujas de aire presentes en la jeringa antes de inyectar la vacuna.

Cualquier producto medicinal no utilizado o material de desecho debe ser eliminado de acuerdo con los requerimientos locales.

Después de la reconstitución, el producto se debe usar de inmediato. No obstante, se ha demostrado la estabilidad química y física tras la reconstitución durante 8 horas por debajo de los 25 °C

En lactantes que inician la vacunación entre los 2 y los 6 meses de edad.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier excipiente de la vacuna, incluyendo el toxoide diftérico (CRM197) o una reacción potencialmente mortal después de la administración previa de una vacuna con componentes similares.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias

Antes de la inyección de cualquier vacuna, la persona responsable de la administración debe tomar todas las precauciones conocidas para la prevención de reacciones alérgicas o de cualquier otro tipo, incluyendo historia clínica detallada y estado de salud actual. Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener disponible de inmediato el tratamiento y supervisión médica apropiada en el raro caso de presentarse un evento anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Pueden ocurrir reacciones relacionadas con ansiedad, incluyendo reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con estrés, asociadas con la vacunación como una respuesta psicógena a la inyección de la aguja (ver sección Reacciones Adversas). Es importante que se encuentren disponibles los procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Menveo no se debe administrar por vía intravenosa bajo ninguna circunstancia.

Menveo no protegerá contra enfermedades causadas por algún otro serogrupo de N. meningitidis no incluido en la vacuna.

Al igual que sucede con cualquier vacuna, puede que no se produzca una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados.

No mezcle Menveo o cualquiera de sus componentes con cualquier otra vacuna o diluyente en la misma jeringa o vial.

Precauciones

En personas inmunocomprometidas, es posible que la vacuna no produzca una respuesta adecuada de anticuerpos protectores. Menveo no ha sido evaluado en individuos inmunocomprometidos, individuos con infección por VIH, deficiencias del complemento e individuos con asplenia funcional o anatómica. Estos pueden no lograr respuesta inmune a las vacunas meningocócicas conjugadas de los grupos A, C, W-135 e Y.

Como con otras vacunas, la aplicación de Menveo debe ser pospuesta en individuos que sufran de enfermedad febril aguda. La presencia de una infección menor no es una contraindicación.

Interacciones

En niños de 2 a 23 meses de edad vacunados en ensayos clínicos, Menveo fue administrado concomitantemente con vacunas que contenían los siguientes antígenos: toxoide diftérico, pertussis acelular, toxoide tetánico, Haemophilus influenzae tipo b (Hib), polio inactivada, hepatitis B (VHB), hepatitis A inactivada y antígenos capsulares de las vacunas neumocócicas conjugadas heptavalentes y

13-valente (PCV 7 y PCV 13), rotavirus pentavalente y virus de sarampión, paperas, rubeola y varicela (MMRV). No se observó incremento en la reactogenicidad o cambio en el perfil de seguridad de las vacunas de rutina.

En dos estudios clínicos de lactantes que iniciaron la vacunación a los 2 meses de edad, Menveo se administró en forma concomitante con las vacunas de rutina en el lactante a los 2, 4 y 6 meses de edad : toxoide diftérico, pertussis acelular, toxoide tetánico, polio inactivada tipos 1, 2 y 3, hepatitis B, antígenos de Haemophilus influenzae tipo b (Hib); rotavirus pentavalente, y vacuna conjugada neumocócica heptavalente..Para la dosis 4, administrada a los 12 meses de edad, Menveo se administró en forma concomitante con las siguientes vacunas: conjugada neumocócica heptavalente, MMRV o MMR+V y hepatitis A inactivada. En un tercer estudio de lactantes que iniciaron la vacunación a los 2 meses de edad, Menveo se administró en forma concomitante con las vacunas de rutina en el lactante a los 2, 4 y 6 meses incluyendo la vacuna conjugada neumocócica 13 valente. No se observó interferencia inmunológica para las vacunas administradas en forma concomitante con excepción del serotipo 6B de la vacuna neumocócica en un estudio, y contra serotipo 19A de la vacuna neumocócica en otro estudio, ambos después de la dosis 3.

No se observó interferencia inmunológica después de la dosis 4 con ninguno de los serotipos de la vacuna neumocócica.

En un estudio clínico en niños (≥ 7 meses de edad), Menveo se administró en forma concomitante con) vacunas MMRV o MMR+V a los 12 meses de edad. No se observó interferencia inmunológica con las vacunas administradas en forma concomitante.

No existen datos disponibles para niños entre 2 y 10 años de edad en relación con la evaluación de la seguridad e inmunogenicidad de otras vacunas infantiles cuando se administran concomitantemente con Menveo.

En el grupo de adolescentes (11 a 18 años de edad), Menveo puede ser administrado concomitantemente con la vacuna contra tétanos, difteria de dosis reducida y pertussis acelular(Tdap) y con la vacuna cuadrivalente de papiloma humano (Tipos 6, 11, 16 y 18), recombinante (VPH). En este grupo de edad, Menveo ha sido evaluado en dos estudios de co-administración ya sea con Tdap sola o con Tdap y VPH. No existe evidencia de una mayor tasa de reactogenicidad o cambio en el perfil de seguridad de las vacunas en cada estudio. Las respuestas de anticuerpos a Menveo y a los componentes de la vacuna de difteria, tétanos, pertussis o VPH no se vieron negativamente afectadas por la co-administración. La administración secuencial de Menveo un mes después de Tdap produjo una respuesta inmune menor para el serogrupo W-135 medida por el

porcentaje de sujetos con serorespuesta. Dado que al menos el 95% de los sujetos alcanzaron un hSBA $\geq 1:8$ para el serogrupo W-135 post vacunación, se desconoce la relevancia clínica de esta observación.

En adultos, Menveo puede ser administrado concomitantemente con otras vacunas: vacunas monovalente y combinada contra la hepatitis A y B, fiebre amarilla, fiebre tifoidea (polisacárido Vi), encefalitis Japonesa y rabia.

La administración concomitante de Menveo con las vacunas contra hepatitis A y B, o con las vacunas contra la fiebre tifoidea (polisacárido Vi) y fiebre amarilla, o con las vacunas contra la encefalitis Japonesa y rabia fue evaluada en un estudio clínico en adultos. No hubo evidencia de interferencias clínicamente relevantes en la respuesta de anticuerpos a los antígenos de la hepatitis A y B, fiebre tifoidea (polisacárido Vi), fiebre amarilla, encefalitis Japonesa y rabia después de completar las series de vacunación. Las respuestas de anticuerpos a Menveo no se afectaron negativamente por la coadministración. No se observaron cambios en el perfil de seguridad de las vacunas.

La administración concomitante de Menveo y otras vacunas diferentes a las listadas anteriormente no ha sido estudiada. Las vacunas concomitantes siempre deben ser administradas en sitios de inyección separados y preferiblemente contralaterales.

Si el receptor de una vacuna está en tratamiento inmunosupresor, la respuesta inmunológica puede verse disminuida.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No existen suficientes datos clínicos disponibles sobre la exposición durante el embarazo.

Se realizó un estudio sobre toxicidad reproductiva y de desarrollo en conejos hembras con una dosis de aproximadamente 10 veces la dosis humana (en base a peso corporal). No hubo evidencia de efectos en el desarrollo materno, fetal o post-natal debido a Menveo.

Considerando la severidad de la enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* serogrupos, A, C, W-135 e Y, el embarazo no impide la vacunación cuando el riesgo de exposición está claramente definido.

Lactancia

Aunque no existen suficientes datos disponibles sobre el uso de Menveo durante la lactancia, es improbable que los anticuerpos secretados en la leche sean

dañinos cuando sean ingeridos por el lactante. Por tanto, Menveo puede ser usado durante la lactancia.

Fertilidad

No hubo efectos sobre la reproducción o fertilidad en un estudio de toxicidad embriofetal y de desarrollo de conejos hembra que recibieron inyecciones intramusculares de Menveo 35, 21 y 7 días antes de la copulación y en los días de gestación 7 y 20. La fertilidad de los machos no ha sido evaluada en animales.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria.

Se han reportado mareos después de la vacunación pero en raras ocasiones. Esto podría afectar de forma temporal la capacidad para conducir o utilizar maquinaria.

Reacciones adversas de ensayos clínicos

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de seriedad decreciente.

Las frecuencias se definen como sigue:

Muy frecuente ($\geq 1/10$)

Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy rara ($< 1/10.000$)

Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Niños de 2 a 23 meses de edad

La seguridad de Menveo en el esquema de 4 dosis fue evaluada en tres estudios clínicos multicéntricos, aleatorizados y controlados en los cuales participaron 8735 lactantes de 2 meses de edad que recibieron Menveo concomitantemente con las vacunas pediátricas de rutina (ver sección interacciones). Un total de 2864 lactantes recibieron únicamente las vacunas pediátricas de rutina. No hubo un incremento significativo en las tasas de reacciones sistémicas solicitadas o reacciones locales observadas en aquellos que recibieron las vacunas pediátricas de rutina cuando se vacunaron concomitantemente con Menveo. La reacción local más común fue la sensibilidad en el sitio de la inyección; mientras que en el caso de las reacciones sistémicas, la irritabilidad y somnolencia fueron las reacciones más comunes. La tasa más alta de reacciones solicitadas ocurrió después de la primera dosis en ambos grupos de tratamiento.

enfocaron en la seguridad de Menveo administrado concomitantemente con vacunas pediátricas de rutina.

En dos estudios, la seguridad de una dosis de Menveo, cuando se administró concomitantemente con las vacunas pediátricas de rutina en el segundo año de vida fue evaluada en 345 sujetos.

La mayoría de reacciones adversas ocurrió dentro de los primeros días después de la vacunación y pocas fueron severas.

Las reacciones adversas observadas fueron:

Trastornos de metabolismo y nutrición:

Muy frecuente: desorden alimenticio

Trastornos del Sistema Nervioso:

Muy frecuente: llanto persistente, somnolencia

Trastornos Gastrointestinales:

Muy frecuente: diarrea, vómitos

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Frecuente: erupción cutánea

Trastornos Generales y condiciones en el sitio de administración:

Muy frecuente: irritabilidad, sensibilidad en el lugar de inyección, eritema en el lugar de inyección (≤ 50 mm), induración en el sitio de inyección (≤ 50 mm)

Frecuente: sensibilidad severa en el lugar de la inyección, fiebre

Poco frecuente: eritema en el sitio de la inyección (> 50 mm), induración en el sitio de inyección (> 50 mm)

Niños de 2 a 10 años de edad

La seguridad de Menveo en niños de 2 a 10 años de edad está basada en 4 ensayos clínicos en los que 3181 sujetos recibieron Menveo. Las tasas de reactividad local y sistémica, así como las tasas de otros eventos adversos fueron generalmente similares entre quienes recibieron de Menveo y las vacunas comparadoras (vacuna meningocócica tetravalente conjugada con toxoide diftérico (ACWY-D) o la vacuna meningocócica tetravalente polisacárida (ACWY-PS)).

Las reacciones adversas más frecuentes durante los ensayos clínicos en general, persistieron durante uno o dos días y no fueron severas. Estas reacciones

adversas fueron

Trastornos del metabolismo y la nutrición:
Frecuente: trastornos de la alimentación

Trastornos del sistema nervioso:
Muy frecuente: somnolencia, dolor de cabeza

Trastornos gastrointestinales:
Frecuente: náuseas, vómitos, diarrea,

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:
Frecuente: erupción cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:
Frecuente: mialgia, artralgia

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:
Muy frecuente: irritabilidad, malestar, dolor en el sitio de inyección, eritema del sitio de inyección (≤ 50 mm), induración del sitio de inyección (≤ 50 mm)
Frecuente: eritema del sitio de inyección (>50 mm), induración del sitio de inyección (>50 mm), escalofríos, fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$
Poco frecuente: prurito en el sitio de inyección

Individuos de 11 a 65 años de edad

En adolescentes y adultos, la seguridad de Menveo está basada en cinco ensayos clínicos aleatorios controlados que incluyeron 6401 participantes (de 11 a 65 años de edad). Entre los receptores de Menveo 58,9%, 16,4%, 21,3% y 3,4% se encontraban entre los 11-18 años, 19-34 años, 35-55 años y 56-65 años, respectivamente. Los dos estudios principales de seguridad fueron ensayos aleatorizados y con control activo que reclutaron participantes entre 11 y 55 años (N = 2663) y 19 a 55 años (N = 1606), respectivamente

La incidencia y severidad de cualquier reacción local, sistémica u otra, fue generalmente similar en los grupos de Menveo en todos los estudios y dentro de los grupos de edad de adolescentes y adultos. El perfil de reactogenicidad y tasas de eventos adversos entre sujetos de edades entre 56 y 65 años que recibieron Menveo (N=216) fue similar a la observada en receptores de Menveo entre los 11 y 55 años de edad.

Las reacciones adversas más frecuentes locales y sistémicas observadas en los ensayos clínicos fueron dolor en el sitio de la inyección y dolor de cabeza.

Las reacciones adversas reportadas en tres ensayos clínicos pivotaes y dos ensayos clínicos de soporte se listan a continuación según la clase de órganos y sistemas. Los efectos secundarios más frecuentes reportados en los ensayos clínicos por lo general sólo duraron uno o dos días y no fueron habitualmente severos.

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuente: dolor de cabeza

Poco frecuente: mareos

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: náuseas

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:

Frecuente: erupción cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Muy frecuente: mialgia

Frecuente: artralgia

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:

Muy frecuente: dolor en el sitio de inyección, eritema del sitio de inyección (≤ 50 mm), induración del sitio de inyección (≤ 50 mm), malestar

Frecuente: eritema del sitio de inyección (> 50 mm), induración del sitio de inyección (> 50 mm), fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, escalofríos

Poco frecuente: prurito del sitio de inyección

En el grupo de edad de los adolescentes, la seguridad y la tolerabilidad de la vacuna fueron favorable en relación con Tdap y no cambiaron de manera significativa con la administración concomitante o secuencial de otras vacunas

Reacciones adversas de reportes espontáneos posteriores a la comercialización (todos los grupos etarios)

Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer, para todos los eventos, una relación causal con la exposición a la vacuna.

Trastornos del oído y del laberinto: audición disminuida, dolor de oídos, vértigo, trastorno vestibular.

Trastornos oculares: ptosis palpebral.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: prurito del sitio de inyección, dolor, eritema, inflamación e hinchazón, incluyendo hinchazón extensa de la extremidad inyectada, fatiga, malestar, pirexia.

Trastornos del sistema inmune: hipersensibilidad incluyendo anafilaxia.

Lesiones, intoxicación y complicaciones del procedimiento: caída, lesión en la cabeza.

Exámenes complementarios: alanina aminotransferasa elevada, aumento de la temperatura corporal

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, dolor óseo.

Trastornos del sistema nervioso: mareos, síncope, convulsión tónica, convulsión febril, dolor de cabeza, paresia facial, trastorno del equilibrio.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: dolor orofaríngeo.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: afecciones bullosas.

Sobredosificación

No se han reportado casos de sobredosificación.

Mantener fuera de la vista y alcance de los niños.

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 incluir en advertencias y precauciones: riesgo de síndrome de Guillain-Barré e incluir explícitamente que no protege contra el serogrupo b de *Neisseria meningitidis*.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.2.8.2 GARDASIL®9 Vacuna recombinante noavalente contra el virus del papiloma humano

Expediente : 20093269

Radicado : 2017111034

Fecha : 04/08/2017

Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada dosis de 0,5 mL contiene 30 mcg de proteína L1 VPH 6, 40 mcg de proteína L1 VPH 11, 60 mcg de proteína L1 VPH 16, 40 mcg de proteína L1 VPH 18, 20 mcg de proteína L1 VPH 31, 20 mcg de proteína L1 VPH 33, 20 mcg de proteína L1 VPH 45, 20 mcg de proteína L1 VPH 52, y 20 mcg de proteína L1 VPH 58.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Gardasil®9 es una vacuna indicada en niñas y mujeres de 9 a 45 años de edad para la prevención de cáncer cervical, vulvar, vaginal, y anal; lesiones precancerosas o displásicas; verrugas genitales; e infecciones persistentes causadas por el virus papiloma humano (VPH).

gardasil® 9 está indicado para prevenir las siguientes enfermedades:

- cáncer cervical, vulvar, vaginal, y anal causado por el VPH tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58
- verrugas genitales (condiloma acuminado) causado por el VPH tipos 6 y 11

y las infecciones persistentes y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por el vph tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58:

- Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 2/3 y adenocarcinoma cervical in situ (AIS)
- Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 1
- Neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) grado 2 y grado 3
- Neoplasia intraepitelial vaginal (NIVA) grado 2 y grado 3
- Niv grado 1 y niva grado 1
- Neoplasia intraepitelial anal (NIA) grado 1, 2, y 3

Gardasil® 9 está indicada en niños y hombres de 9 a 26 años de edad para la prevención de lesiones genitales externas e infecciones persistentes y las siguientes enfermedades causadas por los tipos de VPH incluidos en la vacuna:

- cáncer anal causado por el VPH tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58
- verrugas genitales (condiloma acuminado) causado por el VPH tipos 6 y 11

y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por el VPH tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58:

- neoplasia intraepitelial anal (NIA) grado 1, 2, y 3

Contraindicaciones: Gardasil® 9 está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a Gardasil® 9 o gardasil® o cualquiera de los principios inactivos en cualquiera de las vacunas.

Los individuos que desarrollan síntomas indicativos de hipersensibilidad después de recibir una dosis de Gardasil® 9 o Gardasil® no deben recibir dosis adicionales de Gardasil® 9.

Precauciones y advertencias:

Al igual que para cualquier vacuna, puede que la vacunación con Gardasil® 9 no resulte en protección en todos los receptores de la vacuna.

Esta vacuna no está destinada para utilizarse para el tratamiento de lesiones genitales externas activas; cánceres cervical, vulvar, vaginal, o anal; NIC, NIV, NIVA, o NIA.

Esta vacuna no protegerá frente a las enfermedades que no son causadas por el VPH.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, el tratamiento médico apropiado siempre debe estar disponible de inmediato en caso de reacciones anafilácticas raras después de la administración de la vacuna.

El síncope (desmayo) puede ocurrir después de cualquier vacunación, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes. El síncope, algunas veces asociado con caídas, ha ocurrido después de la vacunación contra el VPH. Por lo tanto, se debe observar cuidadosamente a los vacunados durante aproximadamente 15 minutos después de la administración de Gardasil® 9.

La decisión de administrar o retardar la vacunación debido a una enfermedad febril actual o reciente depende en gran medida de la severidad de los síntomas y su etiología. Fiebre leve en sí y la infección respiratoria superior leve no son generalmente contraindicaciones de la vacunación.

Los individuos con una capacidad de respuesta inmune alterada, ya sea debido al uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), u otras causas, pueden tener una reducción en la respuesta de anticuerpos a la inmunización activa.

Esta vacuna se debe administrar con precaución a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de coagulación debido a que puede ocurrir sangrado después de una administración intramuscular en estos individuos.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de grupo etario.
- Modificación de interacciones.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión 02-2016^a

Información para prescribir versión 02-2016a

Nueva dosificación:

General

Dosificación

Gardasil® 9 se debe administrar por vía intramuscular como 3 dosis diferentes de 0.5 mL de acuerdo con el siguiente esquema:

Primera dosis: en la fecha elegida

Segunda dosis: 2 meses después de la primera dosis

Tercera dosis: 6 meses después de la primera dosis

Se motiva a que los individuos se adhieran al esquema de vacunación de 0, 2, y 6 meses. Sin embargo, en estudios clínicos, se ha demostrado la eficacia en individuos que recibieron las 3 dosis dentro de un periodo de 1 año. La segunda dosis se debe administrar al menos 1 mes después de la primera dosis, y la tercera dosis se debe administrar al menos 3 meses después de la segunda dosis. Todas las tres dosis se deben administrar dentro de un periodo de un año.

Alternativamente, en individuos de 9 a 14 años de edad, Gardasil® 9 se puede administrar de acuerdo con un esquema de 2 dosis; La segunda dosis debe administrarse entre 5 y 13 meses después de la primera dosis. Si la segunda dosis de vacuna se administra antes de los 5 meses después de la primera dosis, siempre se debe administrar una tercera dosis.

El uso de Gardasil® 9 debe estar de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Método de administración

Gardasil® 9 se debe administrar intramuscularmente en la región deltoidea del brazo superior o área anterolateral más alta del muslo.

Gardasil® 9 no se debe inyectar intravascularmente. No se ha estudiado la administración subcutánea o intradérmica. No se recomiendan estos métodos de administración.

Administración de Gardasil® 9 en individuos que han sido vacunados previamente con Gardasil®.

Se recomienda que los individuos quienes recibieron la primera dosis de Gardasil® 9 completen el curso de la vacunación con Gardasil® 9.

Los estudios utilizando un régimen mixto (intercambiabilidad) de las vacunas **contra el VPH no se realizaron para Gardasil® 9.**

Si se toma la decisión de administrar Gardasil® 9 después de recibir 3 dosis de Gardasil®, debe haber un intervalo de al menos 12 meses entre la terminación de la vacunación con Gardasil® y el inicio de la vacunación con Gardasil® 9.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Estudios en ratas hembras

Se han realizado estudios de reproducción en ratas hembras en una dosis de aproximadamente 240 veces la dosis humana (en una base de mg/kg) y no han revelado evidencia de alteración en la fertilidad femenina o daño al feto debido a GARDASIL® 9.

Una evaluación del efecto de Gardasil® 9 en el desarrollo embrionario, pre- y post-natal se realizó en estudios utilizando ratas. No se observaron efectos adversos en el apareamiento, fertilidad, gestación, parto, lactancia, desarrollo embrionario o pre- y post-natal. No se observaron malformaciones fetales relacionadas con la vacuna u otra evidencia de teratogénesis. Además, no se presentaron efectos relacionados con el tratamiento en los signos de desarrollo, comportamiento, desempeño reproductivo, o fertilidad de las crías. GARDASIL® 9 indujo una respuesta de anticuerpos específicos frente al VPH tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 en ratas preñadas después de una o múltiples inyecciones intramusculares. Los anticuerpos frente a todos los 9 tipos de VPH se transfirieron a la cría durante el periodo de gestación y lactancia.

Estudios clínicos en humanos

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, se debe evitar el embarazo durante el régimen de vacunación de Gardasil® 9.

En estudios clínicos, las mujeres se sometieron a pruebas de embarazo en suero y orina previo a la administración de Gardasil® 9. A las mujeres que quedaron embarazadas antes de completar un régimen de 3 dosis de Gardasil® 9 se les instruyó para que aplazaran la terminación de su régimen de vacunación hasta la resolución del embarazo.

La proporción general de los embarazos que ocurrieron en cualquier momento durante los estudios que resultaron en un desenlace adverso definido como el total de los casos de aborto, muerte fetal tardía y anomalía congénita del número total de desenlaces de embarazos conocidos (y excluyendo las terminaciones electivas), fue de 12.9% (174/1.353) en mujeres que recibieron Gardasil® 9 y 14,0% (187/1.303) en mujeres que recibieron Gardasil®. Las proporciones de desenlaces adversos fueron consistentes con los desenlaces de embarazo observados en la población general.

Sub-análisis adicionales se realizaron para evaluar los embarazos con inicio estimado dentro de los 30 días o más de 30 días a partir de la administración de una dosis de Gardasil® 9 o Gardasil®. Para los embarazos con inicio estimado dentro de los 30 días de la vacunación, no se observaron casos de anomalías congénitas en mujeres que recibieron Gardasil® 9 o Gardasil®. En embarazos con inicio de más de 30 días después de la vacunación, 30 y 23 casos de anomalías congénitas se observaron en mujeres que recibieron Gardasil® 9 y Gardasil®, respectivamente. Los tipos de anomalías observados fueron consistentes (sin tener en cuenta cuando ocurrió el embarazo con respecto a la vacunación) con aquellos observados generalmente en los embarazos en la población general.

Por ende, no existe evidencia que sugiera que la administración de Gardasil® 9 afecte adversamente la fertilidad, embarazo, o desenlaces del infante.

Madres en lactancia

Gardasil® 9 se puede administrar a madres en lactancia.

Se desconoce si los antígenos de la vacuna o anticuerpos inducidos por la vacuna se excretan en la leche humana.

Un total de 92 mujeres se encontraban lactando durante el periodo de vacunación de los estudios clínicos de Gardasil® 9. En estos estudios, la inmunogenicidad de la vacuna fue comparable entre las mujeres lactantes y mujeres que no lactaron. Además, el perfil de experiencias adversas de las mujeres lactantes fue comparable al de las mujeres en la población de seguridad general. No se reportaron experiencias adversas serias relacionadas con la vacuna en infantes que estaban lactando durante el periodo de vacunación.

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de Gardasil® 9 no se han evaluado en niños menores de 9 años.

Uso Geriátrico

La seguridad y eficacia de Gardasil® 9 no se han evaluado en individuos de 65 años de edad o mayores.

Individuos inmunocomprometidos

La respuesta inmunológica a Gardasil® 9 se puede reducir en individuos inmunocomprometidos.

Interacciones farmacológicas y otras formas de interacciones

Uso con otras vacunas

Los resultados de los estudios clínicos indican que Gardasil® 9 se puede administrar de forma concomitante (en un sitio de inyección diferente) con Menactra [Vacuna conjugada de polisacáridos bacterianos de meningococo (Grupos A, C, Y y W-135) con toxoide diftérico], Adacel [Vacuna adsorbida de toxoides de tétano, toxoide de difteria reducida y Tos ferina acelular (Tdap)], y Repevax [Vacuna de difteria, tetános, tos ferina (componente acelular), poliomielitis (inactivada), (contenido reducido de antígeno(s) adsorbidos)] (dTdap-IPV).

Uso con anticonceptivos hormonales

En 7.269 mujeres (de 16 a 26 años de edad del protocolo 001 y 002), el 60,2% utilizaron anticonceptivos hormonales durante el periodo de vacunación de los estudios clínicos. Parece que el uso de anticonceptivos hormonales no afecta el tipo de respuestas inmunes específicas a Gardasil® 9.

Uso con esteroides

Las terapias inmunosupresoras, incluyendo irradiación, anti-metabolitos, agentes alquilantes, medicamentos citotóxicos, y corticosteroides (utilizados en dosis superiores a las fisiológicas) pueden reducir las respuestas inmunes a las vacunas.

Reacciones adversas

Experiencia de estudios clínicos

Experiencia de estudios clínicos con Gardasil® 9 y Gardasil®

La seguridad de Gardasil® 9 se evaluó en 7 estudios clínicos (Protocolos 001, 002, 003, 005, 006, 007, 009) que incluían 15.776 individuos que recibieron al menos una dosis de Gardasil® 9 y tuvieron seguimiento de seguridad. El Protocolo 001 y Protocolo 009 incluyeron 7.378 individuos que recibieron al menos una dosis de Gardasil® y tuvieron seguimiento de seguridad. Las vacunas se administraron en el día de enrolamiento y las dosis subsecuentes se administraron aproximadamente 2 y 6 meses de ahí en adelante. La seguridad se evaluó utilizando la vigilancia asistida por tarjeta de reporte de vacunación (VRC, por sus siglas en inglés) para los 14 días después de cada inyección de Gardasil® 9 o Gardasil®.

Los individuos que fueron monitoreados utilizando vigilancia asistida por VRC incluyeron 9.102 niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad, 1.394 niños y hombres de 16 a 26 años de edad y 5.280 niñas y niños de 9 a 15 años de edad (3.481 niñas y 1.799 niños) que recibieron Gardasil® 9 en el enrolamiento y 7.078 mujeres de 16 a 26 años de edad y 300 niñas de 9 a 15 años de edad que recibieron Gardasil® en el enrolamiento.

Reacciones adversas sistémicas y del sitio de inyección en estudios clínicos de Gardasil® 9

Las experiencias adversas relacionadas con la vacuna que se observaron entre los receptores de Gardasil® 9 o Gardasil® en una frecuencia de al menos el 1% se muestran en las Tablas 1 y 2. Pocos individuos (Gardasil® 9 = 0,1% vs. Gardasil® <0,1%) descontinuaron debido a experiencias adversas después de recibir cualquiera de las vacunas. El perfil de seguridad fue similar entre Gardasil® 9 y Gardasil® en mujeres, hombres, niñas y niños.

Tabla 1: Reacciones adversas del sitio de inyección y sistémicas relacionadas con la vacuna reportadas en una frecuencia $\geq 1\%$ en individuos que recibieron GARDASIL® 9 de todos los estudios clínicos*

Reacción Adversa	Individuos de 9 a 26 años de edad
	GARDASIL® 9 (N=15.776) %
Reacciones adversas del sitio de inyección (1 a 5 días pos-vacunación)	
Dolor†	83.2
Hinchazón†	36.1
Eritema†	30.8
Prurito	4.0
Contusiones	1.6
Reacciones adversas sistémicas (1 a 15 días pos-vacunación)	
Dolor de cabeza	14.2
Pirexia	6.1
Nauseas	3.2
Mareo	2.3
Fatiga	1.9

*Datos de los Protocolos 001,002, 003, 005, 006, 007, 009

†Especifica una reacción adversa solicitada

N=número de sujetos vacunados con seguimiento de seguridad

Tabla 2: Reacciones adversas del sitio de inyección y sistémicas relacionadas con la vacuna reportadas en una frecuencia $\geq 1\%$ para Gardasil® 9 comparado con Gardasil® de dos estudios clínicos*

Reacción Adversa	Mujeres 16 a 26 años de edad		Niñas 16 a 15 años de edad	
	GARDASIL 9 (N=7071) %	GARDASIL (N=7078)%	GARDASIL 9 (N=299) %	GARDASIL (N=300) %
Reacciones adversas del sitio de inyección (1 a 5 días pos-vacunación)				
Dolor†	89,9	83,5	89,3	88,3
Hinchazón†	40,0	28,8	47,8	36,0
Eritema†	34,0	25,6	34,1	29,3
Prurito	5,5	4,0	4,0	2,7
Contusiones	1,9	1,9	‡	‡
Masa	1,3	0,6	‡	‡
Hemorragia	1,0	0,7	1,0	2,0

Hematoma	0,9	0,6	3,7	4,7
Calor	0,8	0,5	0,7	1,7
Induración	0,8	0,2	2,0	1,0
Reacción	0,6	0,6	0,3	1,0
Reacciones adversas sistémicas (1 a 15 días pos-vacunación)				
Dolor de cabeza	14,6	13,7	11,4	11,3
Pirexia	5,0	4,3	5,0	2,7
Nauseas	4,4	3,7	3,0	3,7
Mareo	3,0	2,8	0,7	0,7
Fatiga	2,3	2,1	0,0	2,7
Diarrea	1,2	1,0	0,3	0,0
Mialgia	1,0	0,7	0,7	0,7
Dolor orofaríngeo	1,0	0,6	2,7	0,7
Dolor abdominal superior	0,7	0,8	1,7	1,3
Infección del tracto respiratorio superior	0,1	0,1	0,3	1,0

*Los datos de las mujeres son del Protocolo 001 y los datos de las niñas son del Protocolo 009.

†Especifica una reacción adversa solicitada

‡No existen reportes de contusiones o masas en el sitio de inyección cuando fue administrada la vacuna en niñas.

N=número de sujetos vacunados

Reacciones adversas sistémicas y del sitio de inyección solicitadas en estudios clínicos de Gardasil® 9

La temperatura y el dolor en el sitio de inyección, hinchazón, y eritema se solicitaron utilizando la vigilancia asistida por VRC para los 5 días después de cada inyección de Gardasil® 9 durante los estudios clínicos. La incidencia y severidad de las reacciones adversas solicitadas que ocurrieron dentro de los 5 días después de cada dosis de Gardasil® 9 se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3: Evaluación pos-dosis de reacciones sistémicas y del sitio de inyección solicitadas por incidencia y severidad de todos los estudios clínicos* (1 a 5 días posvacunación).

Reacción adversa sistémica solicitada	Severidad	Dosis 1 N = <u>15.614</u> %	Dosis 2 N = <u>15.243</u> %	Dosis 3 N = <u>15.062</u> %	Cualquier dosis N = <u>15.676</u> %
Temperatura	< 37,8 °C (100,0 °F)	<u>97,1</u>	<u>97,4</u>	<u>96,9</u>	<u>92,5</u>
	≥ 37,8 °C (100,0 °F)	<u>2,5</u>	2,3	<u>2,5</u>	<u>6,6</u>
	< 38,9 °C (102,0 °F)				
	≥ 38,9 °C (102,0 °F)	<u>0,3</u>	0,3	<u>0,5</u>	

	< 39,9 °C (103,8 °F)				
	≥ 39,9 °C (103,8 °F)	0,1	0,1	0,1	0,2
	< 40,9 °C (105,6 °F)				
	≥ 40,9 °C (105,6 °F)	0,0	0,0	0,0	0,0
Reacción adversa del sitio de inyección solicitada	Severidad	Dosis 1 N = <u>15.773</u>	Dosis 2 N = <u>15.549</u>	Dosis 3 N = <u>15.378</u>	Cualquier dosis N = <u>15.776</u>
Dolor	Leve	<u>52.3</u>	<u>46.7</u>	<u>44.4</u>	<u>51.1</u>
	Moderada	<u>10.8</u>	<u>15.1</u>	<u>16.7</u>	<u>28.5</u>
	Severa	<u>0.6</u>	<u>1.4</u>	<u>2.1</u>	<u>3.5</u>
Hinchazón†	Leve	9,6	<u>14.7</u>	<u>17.9</u>	<u>24.8</u>
	Moderada	<u>1.7</u>	<u>3.7</u>	<u>4.6</u>	<u>7.3</u>
	Severa	0,8	<u>1.6</u>	<u>2.5</u>	<u>4.0</u>
Eritema†	Leve	<u>8.7</u>	<u>13.6</u>	<u>16.1</u>	<u>24.7</u>
	Moderada	0,9	2,0	<u>2.5</u>	4,4
	Severa	0,2	0,5	<u>1.1</u>	1,7

*Datos de los Protocolos 001, 002, 003, 005, 006, 007, 009

†Intensidad de la hinchazón y eritema medida por tamaño (pulgadas): Leve = 0 a ≤1; Moderada = >1 a ≤2; Severa = >2.

N=Número de individuos con seguimiento de seguridad

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

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de grupo etario.**
- **Modificación de interacciones.**
- **Modificación de reacciones adversas.**
- **Inserto versión 02-2016^a**
- **Información para prescribir versión 02-2016a**

Nueva dosificación:

General

Dosificación

Gardasil® 9 se debe administrar por vía intramuscular como 3 dosis diferentes de 0.5 mL de acuerdo con el siguiente esquema:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Bogotá

Principal: Cra 10 N° 64 - 28

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(1) 2948700

www.invima.gov.co



Primera dosis: en la fecha elegida
Segunda dosis: 2 meses después de la primera dosis
Tercera dosis: 6 meses después de la primera dosis

Se motiva a que los individuos se adhieran al esquema de vacunación de 0, 2, y 6 meses. Sin embargo, en estudios clínicos, se ha demostrado la eficacia en individuos que recibieron las 3 dosis dentro de un periodo de 1 año. La segunda dosis se debe administrar al menos 1 mes después de la primera dosis, y la tercera dosis se debe administrar al menos 3 meses después de la segunda dosis. Todas las tres dosis se deben administrar dentro de un periodo de un año.

Alternativamente, en individuos de 9 a 14 años de edad, Gardasil® 9 se puede administrar de acuerdo con un esquema de 2 dosis; La segunda dosis debe administrarse entre 5 y 13 meses después de la primera dosis. Si la segunda dosis de vacuna se administra antes de los 5 meses después de la primera dosis, siempre se debe administrar una tercera dosis.

El uso de Gardasil® 9 debe estar de acuerdo con las recomendaciones oficiales

Método de administración

Gardasil® 9 se debe administrar intramuscularmente en la región deltoidea del brazo superior o área anterolateral más alta del muslo.

Gardasil® 9 no se debe inyectar intravascularmente. No se ha estudiado la administración subcutánea o intradérmica. No se recomiendan estos métodos de administración.

Administración de Gardasil® 9 en individuos que han sido vacunados previamente con Gardasil®.

Se recomienda que los individuos quienes recibieron la primera dosis de Gardasil® 9 completen el curso de la vacunación con Gardasil® 9.

Los estudios utilizando un régimen mixto (intercambiabilidad) de las vacunas contra el VPH no se realizaron para Gardasil® 9.

Si se toma la decisión de administrar Gardasil® 9 después de recibir 3 dosis de Gardasil®, debe haber un intervalo de al menos 12 meses entre la terminación de la vacunación con Gardasil® y el inicio de la vacunación con Gardasil® 9.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Estudios en ratas hembras

Se han realizado estudios de reproducción en ratas hembras en una dosis de aproximadamente 240 veces la dosis humana (en una base de mg/kg) y no han revelado evidencia de alteración en la fertilidad femenina o daño al feto debido a GARDASIL® 9.

Una evaluación del efecto de Gardasil® 9 en el desarrollo embrionario, pre- y pos-destete se realizó en estudios utilizando ratas. No se observaron efectos adversos en el apareamiento, fertilidad, gestación, parto, lactancia, desarrollo embrionario o pre- y pos-destete. No se observaron malformaciones fetales relacionadas con la vacuna u otra evidencia de teratogénesis. Además, no se presentaron efectos relacionados con el tratamiento en los signos de desarrollo, comportamiento, desempeño reproductivo, o fertilidad de las crías. GARDASIL® 9 indujo una respuesta de anticuerpos específicos frente al VPH tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 en ratas preñadas después de una o múltiples inyecciones intramusculares. Los anticuerpos frente a todos los 9 tipos de VPH se transfirieron a la cría durante el periodo de gestación y lactancia.

Estudios clínicos en humanos

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, se debe evitar el embarazo durante el régimen de vacunación de Gardasil® 9.

En estudios clínicos, las mujeres se sometieron a pruebas de embarazo en suero y orina previo a la administración de Gardasil® 9. A las mujeres que quedaron embarazadas antes de completar un régimen de 3 dosis de Gardasil® 9 se les instruyó para que aplazaran la terminación de su régimen de vacunación hasta la resolución del embarazo.

La proporción general de los embarazos que ocurrieron en cualquier momento durante los estudios que resultaron en un desenlace adverso definido como el total de los casos de aborto, muerte fetal tardía y anomalía congénita del número total de desenlaces de embarazos conocidos (y excluyendo las terminaciones electivas), fue de 12.9% (174/1.353) en mujeres que recibieron Gardasil® 9 y 14,0% (187/1.303) en mujeres que recibieron Gardasil®. Las proporciones de desenlaces adversos fueron consistentes con los desenlaces de embarazo observados en la población general.

Sub-análisis adicionales se realizaron para evaluar los embarazos con inicio estimado dentro de los 30 días o más de 30 días a partir de la administración de una dosis de Gardasil® 9 o Gardasil®. Para los embarazos con inicio estimado dentro de los 30 días de la vacunación, no se observaron casos de anomalías congénitas en mujeres que recibieron Gardasil® 9 o Gardasil®. En embarazos con inicio de más de 30 días después de la vacunación, 30 y 23 casos de anomalías congénitas se observaron en mujeres que recibieron Gardasil® 9 y Gardasil®, respectivamente. Los tipos de anomalías observados fueron consistentes (sin tener en cuenta cuando ocurrió el embarazo con respecto a la vacunación) con aquellos observados generalmente en los embarazos en la población general.

Por ende, no existe evidencia que sugiera que la administración de Gardasil® 9 afecte adversamente la fertilidad, embarazo, o desenlaces del infante.

Madres en lactancia

Gardasil® 9 se puede administrar a madres en lactancia.

Se desconoce si los antígenos de la vacuna o anticuerpos inducidos por la vacuna se excretan en la leche humana.

Un total de 92 mujeres se encontraban lactando durante el periodo de vacunación de los estudios clínicos de Gardasil® 9. En estos estudios, la inmunogenicidad de la vacuna fue comparable entre las mujeres lactantes y mujeres que no lactaron. Además, el perfil de experiencias adversas de las mujeres lactantes fue comparable al de las mujeres en la población de seguridad general. No se reportaron experiencias adversas serias relacionadas con la vacuna en infantes que estaban lactando durante el periodo de vacunación.

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de Gardasil® 9 no se han evaluado en niños menores de 9 años.

Uso Geriátrico

La seguridad y eficacia de Gardasil® 9 no se han evaluado en individuos de 65 años de edad o mayores.

Individuos inmunocomprometidos

La respuesta inmunológica a Gardasil® 9 se puede reducir en individuos inmunocomprometidos.

Interacciones farmacológicas y otras formas de interacciones

Uso con otras vacunas

Los resultados de los estudios clínicos indican que Gardasil® 9 se puede administrar de forma concomitante (en un sitio de inyección diferente) con Menactra [Vacuna conjugada de polisacáridos bacterianos de meningococo (Grupos A, C, Y y W-135) con toxoide diftérico], Adacel [Vacuna adsorbida de toxoides de tétano, toxoide de difteria reducida y Tos ferina acelular (Tdap)], y Repevax [Vacuna de difteria, tetános, tos ferina (componente acelular), poliomiелitis (inactivada), (contenido reducido de antígeno(s) adsorbidos)] (dTAp-IPV).

Uso con anticonceptivos hormonales

En 7.269 mujeres (de 16 a 26 años de edad del protocolo 001 y 002), el 60,2% utilizaron anticonceptivos hormonales durante el periodo de vacunación de los estudios clínicos. Parece que el uso de anticonceptivos hormonales no afecta el tipo de respuestas inmunes específicas a Gardasil® 9.

Uso con esteroides

Las terapias inmunosupresoras, incluyendo irradiación, anti-metabolitos, agentes alquilantes, medicamentos citotóxicos, y corticosteroides (utilizados en dosis superiores a las fisiológicas) pueden reducir las respuestas inmunes a las vacunas.

Reacciones adversas

Experiencia de estudios clínicos

Experiencia de estudios clínicos con Gardasil® 9 y Gardasil®

La seguridad de Gardasil® 9 se evaluó en 7 estudios clínicos (Protocolos 001, 002, 003, 005, 006, 007, 009) que incluían 15.776 individuos que recibieron al menos una dosis de Gardasil® 9 y tuvieron seguimiento de seguridad. El Protocolo 001 y Protocolo 009 incluyeron 7.378 individuos que recibieron al menos una dosis de Gardasil® y tuvieron seguimiento de seguridad. Las vacunas se administraron en el día de enrolamiento y las dosis subsecuentes se administraron aproximadamente 2 y 6 meses de ahí en adelante. La seguridad se evaluó utilizando la vigilancia asistida por tarjeta de reporte de vacunación (VRC, por sus siglas en inglés) para los 14 días después de cada inyección de Gardasil® 9 o Gardasil®.

Los individuos que fueron monitoreados utilizando vigilancia asistida por VRC incluyeron 9.102 niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad, 1.394 niños y hombres de 16 a 26 años de edad y 5.280 niñas y niños de 9 a 15 años de edad (3.481 niñas y 1.799 niños) que recibieron Gardasil® 9 en el

enrolamiento y 7.078 mujeres de 16 a 26 años de edad y 300 niñas de 9 a 15 años de edad que recibieron Gardasil® en el enrolamiento.

Reacciones adversas sistémicas y del sitio de inyección en estudios clínicos de Gardasil® 9

Las experiencias adversas relacionadas con la vacuna que se observaron entre los receptores de Gardasil® 9 o Gardasil® en una frecuencia de al menos el 1% se muestran en las Tablas 1 y 2. Pocos individuos (Gardasil® 9 = 0,1% vs. Gardasil® <0,1%) descontinuaron debido a experiencias adversas después de recibir cualquiera de las vacunas. El perfil de seguridad fue similar entre Gardasil® 9 y Gardasil® en mujeres, hombres, niñas y niños.

Tabla 1: Reacciones adversas del sitio de inyección y sistémicas relacionadas con la vacuna reportadas en una frecuencia ≥1% en individuos que recibieron GARDASIL® 9 de todos los estudios clínicos*

Reacción Adversa	Individuos de 9 a 26 años de edad
	GARDASIL® 9 (N=15.776) %
Reacciones adversas del sitio de inyección (1 a 5 días pos-vacunación)	
Dolor†	83.2
Hinchazón†	36.1
Eritema†	30.8
Prurito	4.0
Contusiones	1.6
Reacciones adversas sistémicas (1 a 15 días pos-vacunación)	
Dolor de cabeza	14.2
Pirexia	6.1
Nauseas	3.2
Mareo	2.3
Fatiga	1.9

*Datos de los Protocolos 001,002, 003, 005, 006, 007, 009

†Especifica una reacción adversa solicitada

N=número de sujetos vacunados con seguimiento de seguridad

Tabla 2: Reacciones adversas del sitio de inyección y sistémicas relacionadas con la vacuna reportadas en una frecuencia ≥1% para Gardasil® 9 comparado con Gardasil® de dos estudios clínicos*

Reacción Adversa	Mujeres 16 a 26 años de edad		Niñas 16 a 15 años de edad	
	GARDASIL 9 (N=7071) %	GARDASIL (N=7078)%	GARDASIL 9 (N=299) %	GARDASIL (N=300) %
Reacciones adversas del sitio de inyección (1 a 5 días pos-vacunación)				
Dolor†	89,9	83,5	89,3	88,3
Hinchazón†	40,0	28,8	47,8	36,0
Eritema†	34,0	25,6	34,1	29,3

Prurito	5,5	4,0	4,0	2,7
Contusiones	1,9	1,9	‡	‡
Masa	1,3	0,6	‡	‡
Hemorragia	1,0	0,7	1,0	2,0
Hematoma	0,9	0,6	3,7	4,7
Calor	0,8	0,5	0,7	1,7
Induración	0,8	0,2	2,0	1,0
Reacción	0,6	0,6	0,3	1,0
Reacciones adversas sistémicas (1 a 15 días pos-vacunación)				
Dolor de cabeza	14,6	13,7	11,4	11,3
Pirexia	5,0	4,3	5,0	2,7
Nauseas	4,4	3,7	3,0	3,7
Mareo	3,0	2,8	0,7	0,7
Fatiga	2,3	2,1	0,0	2,7
Diarrea	1,2	1,0	0,3	0,0
Mialgia	1,0	0,7	0,7	0,7
Dolor orofaríngeo	1,0	0,6	2,7	0,7
Dolor abdominal superior	0,7	0,8	1,7	1,3
Infección del tracto respiratorio superior	0,1	0,1	0,3	1,0

*Los datos de las mujeres son del Protocolo 001 y los datos de las niñas son del Protocolo 009.

†Especifica una reacción adversa solicitada

‡No existen reportes de contusiones o masas en el sitio de inyección cuando fue administrada la vacuna en niñas.

N=número de sujetos vacunados

Reacciones adversas sistémicas y del sitio de inyección solicitadas en estudios clínicos de Gardasil® 9

La temperatura y el dolor en el sitio de inyección, hinchazón, y eritema se solicitaron utilizando la vigilancia asistida por VRC para los 5 días después de cada inyección de Gardasil® 9 durante los estudios clínicos. La incidencia y severidad de las reacciones adversas solicitadas que ocurrieron dentro de los 5 días después de cada dosis de Gardasil® 9 se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3: Evaluación pos-dosis de reacciones sistémicas y del sitio de inyección solicitadas por incidencia y severidad de todos los estudios clínicos* (1 a 5 días posvacunación).

Reacción adversa sistémica solicitada	Severidad	Dosis 1 N = <u>15.614</u> %	Dosis 2 N = <u>15.243</u> %	Dosis 3 N = <u>15.062</u> %	Cualquier dosis N = <u>15.676</u> %
Temperatura	< 37,8 °C	<u>97.1</u>	<u>97.4</u>	<u>96.9</u>	<u>92,5</u>

	(100,0 °F)				
	≥ 37,8 °C (100,0 °F) < 38,9 °C (102,0 °F)	<u>2,5</u>	2,3	<u>2,5</u>	<u>6,6</u>
	≥ 38,9 °C (102,0 °F) < 39,9 °C (103,8 °F)	<u>0,3</u>	0,3	0,5	<u>1,2</u>
	≥ 39,9 °C (103,8 °F) < 40,9 °C (105,6 °F)	0,1	0,1	0,1	0,2
	≥ 40,9 °C (105,6 °F)	0,0	0,0	0,0	0,0
Reacción adversa del sitio de inyección solicitada	Severidad	Dosis 1 N = <u>15.773</u>	Dosis 2 N = <u>15.549</u>	Dosis 3 N = <u>15.378</u>	Cualquier dosis N = <u>15.776</u>
Dolor	Leve	<u>52.3</u>	<u>46.7</u>	<u>44.4</u>	51,1
	Moderada	<u>10.8</u>	<u>15.1</u>	<u>16.7</u>	<u>28.5</u>
	Severa	<u>0,6</u>	<u>1,4</u>	<u>2,1</u>	<u>3,5</u>
Hinchazón†	Leve	9,6	<u>14.7</u>	<u>17.9</u>	<u>24.8</u>
	Moderada	<u>1,7</u>	<u>3,7</u>	<u>4,6</u>	<u>7,3</u>
	Severa	<u>0,8</u>	<u>1,6</u>	<u>2,5</u>	<u>4,0</u>
Eritema†	Leve	<u>8,7</u>	<u>13.6</u>	<u>16,1</u>	<u>24.7</u>
	Moderada	0,9	2,0	<u>2,5</u>	4,4
	Severa	0,2	0,5	<u>1,1</u>	1,7

*Datos de los Protocolos 001, 002, 003, 005, 006, 007, 009

†Intensidad de la hinchazón y eritema medida por tamaño (pulgadas): Leve = 0 a ≤1; Moderada = >1 a ≤2; Severa = >2.

N=Número de individuos con seguimiento de seguridad

3.2.8.3 SYNFLORIX VACUNA

Expediente : 20004822
 Radicado : 2016159772 / 2017105044
 Fecha : 26/07/2017
 Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Una dosis (0.5 ml) contiene 1 microgramo de polisacárido de los serotipos 1^{1,2}, 5^{1,2}, 6B^{1,2}, 7F^{1,2}, 9V^{1,2}, 14^{1,2} y 23F^{1,2}, y 3 microgramos de los serotipos 4^{1,2}, 18C^{1,3} y 19F^{1,4}

Indicaciones: Inmunización activa de lactantes y niños a partir de 6 semanas hasta 5 años de edad contra la enfermedad causada por los serotipos 1, 4, 5, 6b, 7f, 9v, 14, 18c, 19f, 23f y el serotipo con reacción cruzada 19a de la vacuna contra el *streptococcus pneumoniae* (incluyendo sepsis, meningitis, neumonía, bacteremia y otitis media aguda)

Contraindicaciones: Synflorix® no deberá administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la vacuna.

Precauciones y advertencias: es una buena práctica clínica que la vacunación sea precedida por una revisión del historial médico (especialmente en lo que se refiere a vacunaciones previas y la posible ocurrencia de eventos indeseables) y un examen médico.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener prontamente disponible tratamiento médico apropiado y supervisión para el caso poco común de presentarse un episodio anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Al igual que con otras vacunas, la administración de synflorix® deberá posponerse en sujetos que padezcan de una enfermedad febril severa aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, como un resfriado, no deberá ser causa del aplazamiento de la vacunación.

Synflorix® no deberá administrarse por vía intravascular o intradérmica bajo ninguna circunstancia. No se dispone de datos sobre la administración subcutánea de synflorix®.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Como para otras vacunas de administración intramuscular, deberá tenerse precaución al administrarse synflorix® a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, ya que podría ocurrir sangrado tras una administración intramuscular a estos sujetos. Synflorix® no protege contra otros serogrupos neumocócicos que no sean los incluidos en la vacuna. Aunque se produce una respuesta inmune frente al toxoide diftérico, al toxoide tetánico y a la proteína d (la proteína d está altamente conservada en todas las cepas de *haemophilus influenzae*, incluido el nH), la inmunización con synflorix® no sustituye a la inmunización de rutina con las vacunas antidiftérica, antitetánica o

contra haemophilus influenzae tipo b. Asimismo, deberán seguirse las recomendaciones oficiales para las inmunizaciones contra la difteria, tétanos y haemophilus influenzae tipo b.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se obtenga una respuesta inmune protectora en todos los vacunados.

No se dispone de los datos de seguridad e inmunogenicidad en niños con un mayor riesgo de infecciones neumocócicas (anemia drepanocítica, disfunción esplénica congénita y adquirida, infectados por vih, malignidad, síndrome nefrótico).

Los niños con una respuesta inmune deficiente, ya sea debido al uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por vih, u otras causas, podrían tener una respuesta reducida de anticuerpos frente a la inmunización activa.

Para niños en alto riesgo de enfermedad neumocócica (como niños con anemia drepanocítica, asplenia, infección por VIH, enfermedad crónica o que estén inmunocomprometidos):

Para menores de 2 años de edad, deberá administrarse la serie de vacunación de synflorix® apropiada para la edad.

Para ≥ 2 años de edad, deberá administrarse una vacuna de polisacárido neumocócico 23 valente.

La administración profiláctica de antipiréticos antes o inmediatamente después de la administración de la vacuna puede reducir la incidencia e intensidad de las reacciones febriles post-vacunación. Sin embargo, los datos sugieren que el uso de paracetamol profiláctico podría reducir la respuesta inmune a las vacunas antineumocócicas. La relevancia clínica de esta observación todavía se desconoce.

Deberá considerarse el riesgo potencial de apnea y la necesidad de que se efectúe una monitorización respiratoria durante 48-72 h cuando se administre la serie de inmunización primaria a lactantes muy prematuros (nacidos ≤ 28 semanas de gestación) y especialmente para los que tengan una historia previa de inmadurez respiratoria. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, la vacunación no debe ser omitida o retrasada.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Inserto versión GDS 015/IPI 015 del 31 de mayo de 2016
- Información para prescribir versión GDS 015/IPI 015 del 31 de mayo de 2016

Nueva dosificación:

Posología y administración

Lactantes a partir de 6 semanas hasta 6 meses de edad:

Serie primaria de 3 dosis

Se recomienda una serie de inmunización de 4 dosis, cada una de 0,5 ml para garantizar una protección óptima: 3 dosis primarias con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis y una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria. La primera dosis podrá administrarse desde las 6 semanas de edad y la dosis de refuerzo desde los 9 meses de edad en adelante

Serie primaria de 2 dosis

De manera alternativa, cuando Synflorix™ se administre como parte de un programa de inmunización infantil de rutina, podrá administrarse una serie de 3 dosis, cada una de 0,5 ml: 2 dosis primarias administradas con diferencia de 2 meses y una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria. La primera dosis podrá administrarse desde las 6 semanas de edad y la dosis de refuerzo desde los 9 meses de edad en adelante

Lactantes prematuros nacidos después de al menos 27 semanas de gestación

Se recomienda una serie de inmunización de 4 dosis de 0,5 ml cada una: 3 dosis primarias; la primera de las dosis se administra generalmente a los 2 meses de edad, y las dosis sucesivas se administran a intervalos de al menos 1 mes con una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria.

Lactantes y niños mayores no vacunados previamente:

- Edad entre 7 y 11 meses: 2 dosis de 0,5 ml con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. Se recomienda una tercera dosis en el segundo año de vida con un intervalo de al menos 2 meses después de la última dosis del esquema primario.
- Edad entre 12 meses y 5 años: 2 dosis de 0,5 ml con un intervalo de al menos 2 meses entre las dosis.

Poblaciones especiales:

En individuos con condiciones subyacentes que los predisponen a padecer una enfermedad neumocócica invasiva (como anemia drepanocítica (sickle cell disease, SCD) o infección por VIH) se puede administrar Synflorix™:

- En lactantes como se describe anteriormente en “Serie primaria de 3 dosis”.
- En niños no vacunados entre los 7 meses y 2 años de edad como se describe anteriormente en “Lactantes y niños mayores no vacunados previamente”.

Deberán observarse las recomendaciones oficiales al inmunizar con Synflorix™. Se recomienda que los sujetos que reciban una primera dosis de Synflorix™ terminen el esquema de vacunación completo con Synflorix™.

La vacuna deberá administrarse por inyección intramuscular. Los sitios de administración preferidos son la cara anterolateral del muslo en los lactantes o el músculo deltoides de la parte superior del brazo en los niños.

Nuevas precauciones y advertencias:

Es una buena práctica clínica que la vacunación sea precedida por una revisión del historial médico (especialmente en lo que se refiere a vacunaciones previas y la posible ocurrencia de eventos indeseables) y un examen médico.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener prontamente disponible tratamiento médico apropiado y supervisión para el caso poco común de presentarse un episodio anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Al igual que con otras vacunas, la administración de Synflorix™ deberá posponerse en sujetos que padezcan de una enfermedad febril severa aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, como un resfriado, no deberá ser causa del aplazamiento de la vacunación.

Synflorix™ no deberá administrarse por vía intravascular o intradérmica bajo ninguna circunstancia. No se dispone de datos sobre la administración subcutánea de Synflorix™.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan disponibles los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Como para otras vacunas de administración intramuscular, deberá tenerse precaución al administrarse Synflorix™ a individuos con trombocitopenia o

cualquier trastorno de la coagulación, ya que podría ocurrir sangrado tras una administración intramuscular a estos sujetos.

Synflorix™ no protege contra otros serogrupos neumocócicos que no sean los incluidos en la vacuna. Aunque se produce una respuesta inmune frente al toxoide diftérico, al toxoide tetánico y a la Proteína D (la proteína D está altamente conservada en todas las cepas de *Haemophilus influenzae*, incluido el NTHi), la inmunización con Synflorix™ no sustituye a la inmunización de rutina con las vacunas antidiftérica, antitetánica o contra *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib). Asimismo, deberán seguirse las recomendaciones oficiales para las inmunizaciones contra la difteria, tétanos e Hib.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se obtenga una respuesta inmune protectora en todos los vacunados.

Se dispone de los datos de seguridad e inmunogenicidad para lactantes y niños infectados por VIH con SCD. No se dispone de datos de seguridad e inmunogenicidad de Synflorix™ para individuos con otros grupos inmunocomprometidos específicos y se debe considerar la vacunación caso por caso.

Los niños con una respuesta inmune deficiente, ya sea debido al uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por VIH, u otras causas, podrían tener una respuesta reducida de anticuerpos frente a la inmunización activa.

Para niños en alto riesgo de enfermedad neumocócica (como niños con SCD, asplenia, infección por VIH, enfermedad crónica o aquellos que estén bajo otras condiciones de inmunocompromiso):

- Para menores de 2 años de edad, deberá administrarse la serie de vacunación de Synflorix™ apropiada para la edad.
- Para ≥ 2 años de edad, deberá administrarse una vacuna de polisacárido neumocócico 23-valente, según las recomendaciones locales.

La administración profiláctica de antipiréticos antes o inmediatamente después de la administración de la vacuna puede reducir la incidencia e intensidad de las reacciones febriles post-vacunación. Sin embargo, los datos sugieren que el uso de paracetamol profiláctico podría reducir la respuesta inmune a las vacunas antineumocócicas. La relevancia clínica de esta observación todavía se desconoce.

Deberá considerarse el riesgo potencial de apnea y la necesidad de que se efectúe una monitorización respiratoria durante 48-72 h cuando se administre la

serie de inmunización primaria a lactantes muy prematuros (nacidos ≤ 28 semanas de gestación) y especialmente para los que tengan una historia previa de inmadurez respiratoria. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, la vacunación no debe ser omitida o retrasada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar el formato de presentación correspondiente identificando los cambios que solicita y los soportes que sustenten las modificaciones.

Adicionalmente, la Sala solicita al interesado se allegue el inserto y la información para prescribir.

3.2.9 MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

3.2.9.1. PROQUAD®

Expediente : 20068498
Radicado : 2016171260 / 2017111922
Fecha : 08/08/2017
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada vial contiene Virus vivo atenuado de Sarampión derivado de la cepa Edmonston B, Virus vivo atenuado de Paperas de la cepa Jeryl Lynn, Virus vivo atenuado de Rubeola de la cepa Wistar RA 27/3, virus vivo atenuado de Varicela de la cepa OKA/ MERCK.

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 otros neoplasmas malignos 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 corticosteroides en bajas dosis, como se utilizan 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 un sarpullido asociado con la vacuna más extensa o 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 o 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.
- 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 emprende la vacunación de mujeres pospuberes, se debe evitar el embarazo durante los 3 meses siguientes a la vacunación.

Precauciones:

Generales

Suministros de tratamiento adecuado, incluyendo epinefrina en inyección (1:1000), deben estar disponibles para uso inmediato en caso que ocurra una reacción anafiláctica o 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.

La seguridad y eficacia de proquad® no se ha establecido 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, puede que la vacunación con proquad® no resulte en protección en todos los receptores de la vacuna.

Transmisión la excreción de pequeñas cantidades de virus vivo atenuado de rubeola 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 rubeola a infantes a través de la leche materna.

No existen reportes de transmisión de la cepa edmonston mas atenuada del virus del sarampión o la cepa jeryl lynn del virus de la parotiditis de los receptores de vacuna a contactos susceptibles.

La experiencia postmercadeo con varivax sugiere que la transmisión del virus de la vacuna de varicela puede ocurrir rara vez entre los receptores de vacuna sanos (que desarrollan o no desarrollan un sarpullido tipo varicela) y contactos susceptibles a la varicela, como también los individuos de alto riesgo susceptibles a la varicela.

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;
- 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, la asociación cercana 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 pos-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 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

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.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la respuesta al Auto No. 2017007375 emitido mediante Acta No. 07 de 2017, numeral 3.4.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de efectos secundarios
- Modificación de dosificación
- Inserto versión 09-2016
- información para prescribir Versión 09-2016

Nueva dosificación:

Dosificación y administración

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 va a ser administrada de acuerdo a 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 de una vacuna que contiene sarampión tal como m-m-r® ii (vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubéola en vivo) y una dosis de 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) de forma concomitante con proquad

Método de administración:

Para administración subcutánea. No inyectar intravascularmente.

La vacuna se debe inyectar en la región deltoide del brazo superior 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.

Se recomienda que la vacuna sea administrada inmediatamente después de reconstituir, para minimizar pérdida de potencia. Si no se usa inmediatamente, la vacuna reconstituida puede ser almacenada a una temperatura entre 2-8°C, hasta por 30 minutos. Descartar si la vacuna reconstituida no es utilizada dentro de 30 minutos.

Los productos farmacológicos 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 a rosado claro.

Nuevos efectos secundarios:

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 inyecciones separadas 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 (†).

[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, laringitis infecciosa, amigdalitis, varicela†, gastroenteritis viral

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, querer estar alzado, 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 venenosos

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, parálisis de Bell, accidente cerebrovascular, mareo, anomalía del sueño, encefalitis, encefalopatía (ver a continuación), síndrome de Guillain Barré, hipersomnia, encefalitis por cuerpos de inclusión del sarampión, parálisis ocular, parestesia, polineuritis, polineuropatía, panencefalitis esclerosante (ver a continuación), síncope, mielitis transversa, temblores

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 eritema multiforme, púrpura Hensch 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, 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.

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 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 Pos 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 al cual se le administró ProQuad y el grupo de comparación histórico, y no se identificaron otras preocupaciones de seguridad en este estudio.

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.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 07 de 2017, numeral 3.4.2..., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Nueva Dosificación y administración

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 va a ser administrada de acuerdo a 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 de una vacuna que contiene sarampión tal como M-M-R® II (vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubéola en vivo) y una dosis de 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) de forma concomitante con ProQuad

Método de administración:

Para administración subcutánea. No inyectar intravascularmente.

La vacuna se debe inyectar en la región deltoide del brazo superior 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.

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 reconstituida no es utilizada dentro de 30 minutos.

Los productos farmacológicos 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 a rosado claro.

Nuevos Efectos Secundarios:

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 mencionadas 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 inyecciones separadas 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 (*).

[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, laringitis infecciosa, amigdalitis, varicela[†], gastroenteritis viral

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, querer estar alzado, 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 venenosos

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

Encefalomielitis diseminada aguda (ADEM por sus siglas en inglés), convulsiones afebriles, meningitis aséptica, parálisis de Bell, accidente cerebrovascular, mareo, anomalía del sueño, encefalitis, encefalopatía, síndrome de Guillain-Barré, hipersomnia, encefalitis por cuerpos de inclusión del sarampión, parálisis ocular, parestesia, polineuritis, polineuropatía, panencefalitis esclerosante, síncope, mielitis transversa, temblores

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
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, 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 papeas 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.

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 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 Pos-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 (dosis1) 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 al cual se le administró ProQuad y el grupo de comparación histórico, y no se identificaron otras preocupaciones de seguridad en este estudio.

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.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir versión 092016. En cuanto al inserto la Sala recomienda negar ya que no se ajusta al requerimiento.

Siendo las 16:00 del día 12 de Octubre de 2017, se da por terminada la sesión ordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMNNIMB

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

CLAUDIA YANETH NIÑO CORDERO
Miembro SEMNNIMB

JOHANNA ANDREA GARCIA CORTES
Miembro SEMNNIMB

ROSANA RAMIREZ PEDREROS
Miembro SEMNNIMB

LAURA PINEDA VELANDIA
Miembro SEMNNIMB

RUTH LIBIA OSPINA MORENO
Miembro SEMNNIMB

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEMNNIMB

FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB