



La salud
es de todos

Minsalud

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

ACTA No. 12 DE 2019

SESIÓN ORDINARIA

22, 23, 24 y 25 DE JULIO DE 2019

SESIÓN EXTRAORDINARIA

30 DE JULIO DE 2019

3. TEMAS A TRATAR

3.1. MOLÉCULAS NUEVAS

3.2. MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1. Medicamentos de síntesis

3.1.2. Medicamentos biológicos

**3.1.5. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA
FARMACÉUTICA**

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

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.2. Medicamentos biológicos

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

3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.8. ACLARACIONES

3.9. PRODUCTO NUEVO

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
José Gilberto Orozco Díaz
Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Kenny Cristian Díaz Bayona
Lina Maria Cabanzo Castro
Ana Maria Pedroza Pastrana
Mayra Alejandra Gómez Leal
Judith Del Carmen Mestre Arellano

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

NA

3. TEMAS A TRATAR

3.1. MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1. MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.1.1. MYZENT 0.25 mg MAYZENT 2 mg

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

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

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 0.25mg de Siponimod

Cada tableta recubierta contiene 2mg de Siponimod

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

Ninguna

Precauciones y advertencias:

Infecciones

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

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

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

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

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(t) 2948700
www.invima.gov.co





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

Aunque no se han registrado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) ni de meningitis criptocócica (MC) con Mayzent durante el programa de desarrollo, tales casos se han descrito con otro modulador del receptor de la esfingosina-1-fosfato (S1P). Si se sospecha que el paciente padece LMP o MC, debe suspenderse el tratamiento con Mayzent hasta haber descartado dicha posibilidad.

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

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

Vacunas

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

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

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

Edema macular

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus, uveítis y retinopatías subyacentes o coexistentes corren más riesgo de padecer edema macular. En pacientes con diabetes mellitus, uveítis o antecedentes de retinopatías se recomienda efectuar una exploración oftalmológica antes de instaurar la terapia con Mayzent, así como exploraciones periódicas durante la misma.

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

Bradiarritmia

Frecuencia cardíaca

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

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

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

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

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



días tras el inicio del tratamiento y alcanza los valores del placebo en un plazo de 10 días tras el inicio del tratamiento.

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

Conducción auriculoventricular

El inicio del tratamiento con Mayzent se ha asociado a retrasos transitorios de la conducción auriculoventricular que siguen una pauta temporal similar al descenso observado en la frecuencia cardíaca durante el ajuste de la dosis. Los retrasos de la conducción auriculoventricular se manifiestan la mayoría de las veces como bloqueos auriculoventriculares (AV) de primer grado (intervalo PR prolongado en el electrocardiograma [ECG]). Al inicio del tratamiento con Mayzent se han observado bloqueos AV de segundo grado, por lo general de tipo Mobitz I (Wenckebach), en menos del 1,7% de los pacientes de los ensayos clínicos. Las alteraciones de la conducción eran normalmente transitorias, asintomáticas, se resolvían en 24 horas y no necesitaron la interrupción del tratamiento con Mayzent.

Recomendaciones para el inicio del tratamiento

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

Debido al riesgo de arritmias graves, Mayzent no debe utilizarse en pacientes con bloqueo AV de segundo grado de tipo Mobitz II o superior, con síndrome de disfunción sinusal o con bloqueo sinoauricular. Mayzent no debe utilizarse en pacientes con antecedentes de paro cardíaco, enfermedad cerebrovascular, hipertensión arterial no

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



controlada o apnea del sueño no tratada severa, pues la bradicardia extrema puede ser mal tolerada en esos pacientes. Si se piensa en la posibilidad de administrar el tratamiento, se debe consultar a un cardiólogo antes de instaurarlo a fin de elegir la estrategia de monitorización más adecuada.

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

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

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

Se tiene escasa experiencia con el uso de Mayzent en pacientes tratados simultáneamente con antagonistas del calcio capaces de reducir la frecuencia cardíaca (como el verapamilo o el diltiazem) o con otras sustancias que pueden reducir dicha frecuencia (p. ej.: ivabradina o digoxina). El uso simultáneo de dichas sustancias durante la fase inicial de tratamiento con Mayzent puede asociarse a bradicardia severa y bloqueo auriculoventricular. Debido al posible efecto aditivo

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sobre la frecuencia cardíaca, por regla general, el tratamiento con Mayzent no debe instaurarse en pacientes tratados con estas sustancias.

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

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

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

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

Función hepática

Antes de comenzar el tratamiento con Mayzent se debe disponer de valores de transaminasas y bilirrubina recientes (obtenidos en los últimos 6 meses). En el estudio clínico de fase III se observaron valores de alanina-transaminasa (ALT) o de aspartato-transaminasa (AST) que triplicaban el límite superior de la normalidad (LSN) en el 5,6% de los pacientes tratados con 2 mg diarios de Mayzent y en el 1,5% de los pacientes que recibieron el placebo. En los ensayos clínicos se interrumpió la administración de Mayzent cuando el aumento era superior al triple y el paciente mostraba síntomas de disfunción hepática.

Se deben vigilar las enzimas hepáticas en los pacientes que presenten síntomas indicativos de disfunción hepática, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, exantema con eosinofilia o ictericia o coluria sin causa aparente durante el

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento, y si se confirma la existencia de una lesión hepática significativa, se debe suspender definitivamente el tratamiento con Mayzent.

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

Síntomas y signos neurológicos o psiquiátricos inesperados

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

Tratamiento previo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores

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

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

Farmacogenómica

Antes de comenzar el tratamiento con Mayzent es necesario determinar el genotipo de CYP2C9 del paciente a fin de establecer el estado metabolizador del gen CYP2C9. Los pacientes homocigóticos para el alelo CYP2C9*3 (el genotipo CYP2C9*3*3 está presente en el 0,3% o 0,4% de las personas de raza blanca y es menos frecuente en otras razas) no deben recibir Mayzent. El uso de Mayzent en tales pacientes se asocia a concentraciones plasmáticas de siponimod considerablemente mayores.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Retirada del tratamiento

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

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

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

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

En el estudio A2304, el porcentaje de pacientes que finalizaron la parte con doble enmascaramiento del estudio fue mayor en el grupo con siponimod (66,7%) que en el grupo con placebo (59,0%). Los motivos más frecuentes de abandono del tratamiento en los grupos del siponimod o del placebo fueron por decisión propia de los sujetos o

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tutores (10,3% con siponimod frente al 13,0% con el placebo), la evolución de la enfermedad (9,1% con siponimod frente al 14,8% con el placebo) o los eventos adversos (8,5% con siponimod frente al 5,1% con el placebo). Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$) en el grupo de 2 mg de siponimod del estudio A2304 fueron la cefalea y la hipertensión (arterial).

Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en ensayos clínicos

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

Tabla 1 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en el estudio A2304[^]

Reacciones adversas	Siponimod (2 mg) N = 1099 %	Placebo N = 546 %	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones			
Herpes zóster*	2,5	0,7	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)			
Nevus melanocítico*	4,9	2,9	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Linfopenia*	1,3	0,0	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea*	15,2	13,9	Muy frecuente
Mareo	6,8	4,8	Frecuente
Crisis convulsiva*	1,7	0,4	Frecuente
Temblor*	1,6	0,5	Frecuente
Trastornos oculares			
Edema macular*	1,8	0,2	Frecuente
Trastornos cardíacos			
Bradicardia*	6,2	3,1	Frecuente
Bloqueo AV* (de primer grado o de segundo grado)	1,6	0,7	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hipertensión*	12,6	9,0	Muy frecuente

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Descripción de reacciones adversas específicas

Infecciones

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

Edema macular

El edema macular se comunicó con más frecuencia en los pacientes que recibieron el siponimod (1,8%) que en los tratados con placebo (0,2%). Aunque la mayoría de los casos ocurrieron en el transcurso de los 3 o 4 meses siguientes al inicio del tratamiento con siponimod, también se registraron casos en pacientes tratados con siponimod durante más de 6-12 meses. Algunos pacientes presentaban visión borrosa o disminución de la agudeza visual, pero otros eran asintomáticos y se les hizo el diagnóstico durante una exploración oftalmológica ordinaria. El edema macular usualmente mejoró o desapareció de forma espontánea después de retirar el

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



siponimod. No se ha evaluado el riesgo de recidiva tras una segunda exposición al fármaco.

Bradiarritmia

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

Pruebas de la función hepática (PFH)

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

Tensión arterial

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

Convulsiones

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

Efectos respiratorios

Durante el tratamiento con siponimod se apreciaron disminuciones leves del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMS) y en la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono. En el ensayo clínico de fase III en pacientes con

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



EMSP, a los meses 3 y 6 de tratamiento, el cambio medio con respecto al valor inicial en el grupo de siponimod fue de $-0,1$ l en cada tiempo analizado y no había cambios en el grupo del placebo. Con el tratamiento crónico, esta reducción no se tradujo en eventos adversos clínicamente significativos ni se asoció a un aumento de notificaciones de tos o de disnea.

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas

Fármacos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores

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

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

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

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

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

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

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Betabloqueantes

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

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

Vacunas

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

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

Interacciones farmacocinéticas

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

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

Inhibidores de la CYP2C9 y la CYP3A4

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

Se debe actuar con cautela en pacientes con genotipo CYP2C9*2*2 cuando el siponimod se combine con inhibidores moderados de la CYP2C9 y la CYP3A4 (p. ej.:

Acta No. 12 de 2019 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fluconazol). En dichos pacientes se puede pensar en la posibilidad de ajustar la dosis a 1 mg al día ya que se espera que la exposición al siponimod sea 2,7 veces mayor.

Inductores de la CYP2C9 y la CYP3A4

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

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

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

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

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

Anticonceptivos orales

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

Pruebas de laboratorio

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

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Selección de pacientes

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

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

Inicio del tratamiento

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

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

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

Población destinataria general

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

Reanudación de la terapia de mantenimiento tras interrumpir el tratamiento

Si se omiten cuatro o más dosis diarias consecutivas durante la terapia de mantenimiento con Mayzent, hay que volver a empezar el tratamiento con un nuevo

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



envase de inicio (véase el apartado previo Inicio del tratamiento). Las interrupciones del tratamiento que conlleven la omisión de hasta tres dosis diarias consecutivas no requieren reajuste, y el tratamiento debe proseguir con la dosis de mantenimiento.

Poblaciones especiales

Farmacogenómica

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

La dosis de mantenimiento recomendada de Mayzent en los pacientes con genotipo *CYP2C9*2*3* o *CYP2C9*1*3* es de 1 mg una vez al día. Para instaurar el tratamiento en estos pacientes debe usarse el envase de inicio mencionado anteriormente (véase Inicio del tratamiento).

Disfunción renal

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

Disfunción hepática

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

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han realizado estudios en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

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

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

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

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

3.1.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.1.2.1 SKYRIZI

Expediente : 20154172
Radicado : 20181234143 / 20191085923
Fecha : 09/05/2019
Interesado : Abbvie S.A.S

Composición: Cada mL contiene 90mg de Risankizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Skyrizi está indicado para el tratamiento de psoriasis en placas de moderada a severa en adultos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

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

Infecciones

Skyrizi puede aumentar el riesgo de infecciones.

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

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cuidadosamente al paciente y Skyrizi no se debe administrar hasta que se resuelva la infección.

Tuberculosis

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

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

Inmunizaciones

Antes de iniciar la terapia con Skyrizi, se debe considerar completar todas las inmunizaciones adecuadas según las guías de inmunización actuales. Skyrizi no se debe utilizar en pacientes que reciben simultáneamente vacunas virales o bacterianas vivas (atenuadas). No hay datos disponibles sobre la respuesta a vacunas vivas ni inactivas.

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

Reacciones adversas:

Experiencia en ensayos clínicos

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

Los datos de los estudios controlados con placebo y con comparador activo se agruparon para evaluar la seguridad de Skyrizi por hasta 16 semanas. En total, se evaluaron 1306 sujetos en el grupo con Skyrizi de 150 mg. Ocurrieron eventos adversos serios en el 2.4 % de los sujetos en el grupo con Skyrizi (9.9 eventos por

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cada 100 años-sujeto) en comparación con el 4.0 % en el grupo placebo (17.4 eventos por cada 100 años-sujeto), el 5.0 % en el grupo con ustekinumab (18.4 eventos por cada 100 años-sujeto) y 3.0 % en el grupo con adalimumab (14.7 eventos por cada 100 años-sujeto).

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

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

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

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

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



Reacciones adversas específicas

Infecciones

En las primeras 16 semanas, ocurrieron infecciones en un 22.1 % del grupo con Skyrizi (90.8 eventos por cada 100 pacientes-año) en comparación con 14.7 % del grupo placebo (56.5 eventos por cada 100 pacientes-año), 20.9 % del grupo con ustekinumab (87.0 eventos por cada 100 pacientes-año) y 24.3 % del grupo con adalimumab (104.2 eventos por cada 100 pacientes-año). La mayoría de los casos fue de severidad no seria o leve a moderada y no condujeron a la interrupción de Skyrizi.

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

Seguridad a largo plazo

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

Interacciones:

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

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

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

Vía de administración: Subcutánea

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosificación y Grupo etario:

Posología recomendada

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

Dosis olvidada

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

Dosificación en poblaciones especiales

Pediátricos

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

Geriátricos

No se requiere ajuste de la dosis.

Disfunción renal o hepática

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019003948 emitido mediante Acta No. 01 de 2019, numeral 3.1.2.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

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

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inseto versión CCDS 05180918, Versión 2; Septiembre 2018
- Información para prescribir versión CCDS 05180918, Versión 2; Septiembre 2018

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 01 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada mL contiene 90mg de Risankizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Skyrizi está indicado para el tratamiento de psoriasis en placas de moderada a severa en adultos que no hayan tenido respuesta adecuada a tratamiento con medicamentos no biológicos modificadores de la enfermedad.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Si bien con risankizumab no se han descrito casos de enfermedades neoplásicas o de leucoencefalopatía posterior reversible, si se han descrito con el uso de otros medicamentos con un mecanismo de acción similar.

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

Infecciones

Skyrizi puede aumentar el riesgo de infecciones.

En pacientes con una infección crónica o historial de infección recurrente, los riesgos y beneficios deben considerarse antes de prescribir Skyrizi. Se debe indicar a los pacientes que consulten a su médico si aparecen signos o síntomas de una infección de importancia clínica. Si un paciente desarrolla ese

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tipo de infección o no está respondiendo a la terapia estándar para la infección, se debe supervisar cuidadosamente al paciente y Skyrizi no se debe administrar hasta que se resuelva la infección.

Tuberculosis

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

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

Inmunizaciones

Antes de iniciar la terapia con Skyrizi, se debe considerar completar todas las inmunizaciones adecuadas según las guías de inmunización actuales. Skyrizi no se debe utilizar en pacientes que reciben simultáneamente vacunas virales o bacterianas vivas (atenuadas). No hay datos disponibles sobre la respuesta a vacunas vivas ni inactivas.

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

Reacciones adversas:

Experiencia en ensayos clínicos

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

Los datos de los estudios controlados con placebo y con comparador activo se agruparon para evaluar la seguridad de Skyrizi por hasta 16 semanas. En total, se evaluaron 1306 sujetos en el grupo con Skyrizi de 150 mg. Ocurrieron

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



eventos adversos serios en el 2.4 % de los sujetos en el grupo con Skyrizi (9.9 eventos por cada 100 años-sujeto) en comparación con el 4.0 % en el grupo placebo (17.4 eventos por cada 100 años-sujeto), el 5.0 % en el grupo con ustekinumab (18.4 eventos por cada 100 años-sujeto) y 3.0 % en el grupo con adalimumab (14.7 eventos por cada 100 años-sujeto).

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

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

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

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

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



Reacciones adversas específicas

Infecciones

En las primeras 16 semanas, ocurrieron infecciones en un 22.1 % del grupo con Skyrizi (90.8 eventos por cada 100 pacientes-año) en comparación con 14.7 % del grupo placebo (56.5 eventos por cada 100 pacientes-año), 20.9 % del grupo con ustekinumab (87.0 eventos por cada 100 pacientes-año) y 24.3 % del grupo con adalimumab (104.2 eventos por cada 100 pacientes-año). La mayoría de los casos fue de severidad no seria o leve a moderada y no condujeron a la interrupción de Skyrizi.

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

Seguridad a largo plazo

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

Interacciones:

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

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

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

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología recomendada

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

Dosis olvidada

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

Dosificación en poblaciones especiales

Pediátricos

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

Geriátricos

No se requiere ajuste de la dosis.

Disfunción renal o hepática

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 5.2.0.0.N10

Risankizumab solución inyectable 90mg/1mL

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(t) 2948700
www.invima.gov.co





Inserto y la información para prescribir se deben ajustar a las indicaciones y precauciones y advertencias y presentarlos junto con la solicitud de registros sanitarios

De acuerdo con información allegada relacionada con la versión 1,5 del PGR se considera que, los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

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

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

3.1.2.2. OZEMPIC® (1.34 MG/ML)

Expediente : 20125116
Radicado : 20181211101 / 20191064449
Fecha : 05/04/2019
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición:
Cada mL contiene 1.34mg de Semaglutida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Está indicado como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no han respondido satisfactoriamente a metformina.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Ozempic® no debe ser usado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Ozempic® no es un sustituto de la insulina.

Efectos gastrointestinales

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se puede asociar a reacciones adversas gastrointestinales. Esto se debe considerar al tratar pacientes con función renal alterada ya que las náuseas, vómito y diarrea pueden producir deshidratación y esto podría causar deterioro de la función renal.

Pancreatitis aguda

Se han observado casos de pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe suspender la administración de Ozempic®; en caso de que se confirme la pancreatitis, no se debe reiniciar el tratamiento con Ozempic®. Se debe tener precaución con pacientes que tengan antecedentes de pancreatitis.

En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son un factor predictivo de pancreatitis aguda.

Hipoglucemia

Los pacientes que reciben Ozempic® 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 sulfonilurea o insulina al iniciar el tratamiento con Ozempic®.

Retinopatía diabética

La mejoría rápida en el control glucémico se ha asociado a un empeoramiento transitorio de la retinopatía diabética. El control glucémico a largo plazo reduce el riesgo de retinopatía diabética. Los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética deben seguir un estricto control de la progresión y deben ser tratados de conformidad con las guías clínicas.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia cardíaca

No existe experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva de clase IV según la clasificación de la New York Heart Association (NYHA)

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos fueron los trastornos gastrointestinales, incluidas náuseas, diarrea y vómito. En general, estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

No se observó ningún episodio de hipoglucemia severa cuando se administró Ozempic® en monoterapia. Se observó hipoglucemia severa principalmente al administrarse Ozempic® con una sulfonilurea (1.2 % de sujetos, 0.03 eventos / paciente-años) o una insulina (1.5 % de sujetos, 0.02 eventos / paciente-años). Se observaron pocos episodios (0.1% de sujetos, 0.001 eventos / paciente-años) con Ozempic® en combinación con antidiabéticos orales diferentes a las sulfonilureas.

Reacciones adversas gastrointestinales

Las náuseas se produjeron en un 17.0 % y un 19.9 % de los pacientes que recibieron Ozempic® 0.5 mg y 1 mg, respectivamente, la diarrea en un 12.2 % y un 13.3 %, y el vómito en un 6.4 % y un 8.4 %. La mayoría de estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración. Las reacciones provocaron la suspensión del tratamiento en un 3.9 % y un 5.9 % de los sujetos. Las reacciones se notificaron con mayor frecuencia durante los primeros meses de tratamiento.

Complicaciones de retinopatía diabética

En un estudio clínico de 2 años, en el que se incluyeron 3,297 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y con alto riesgo cardiovascular, las complicaciones por retinopatía diabética fueron un criterio de valoración compuesto validado. En este estudio, los eventos de complicaciones por retinopatía diabética se presentaron en más pacientes tratados con Ozempic® (3.0 %), en comparación con placebo (1.8 %). Más del 80 % de los pacientes con un evento de complicaciones por retinopatía diabética tenía

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antecedentes de retinopatía diabética al inicio del estudio. En los pacientes sin antecedentes de retinopatía diabética, el número de eventos fue similar para Ozempic® y placebo.

En estudios clínicos de hasta 1 año, en el que participaron 4,807 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, las reacciones adversas por retinopatía diabética se notificaron en proporciones similares de sujetos tratados con Ozempic® (1.7 %) y con comparadores (2.0 %).

Suspensión debido a una reacción adversa

La incidencia de discontinuación del tratamiento por reacciones adversas fue del 8.7 % para pacientes tratados con Ozempic® 1 mg. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la discontinuación fueron gastrointestinales.

Interacciones:

Se ha demostrado en los estudios in vitro que semaglutida tiene un muy bajo potencial de inhibir o inducir las enzimas CYP, y de inhibir los transportadores de fármacos.

El retraso de vaciamiento gástrico con semaglutida puede influenciar en la absorción de medicamentos orales administrados de manera concomitante. El efecto potencial de semaglutida sobre la absorción de los medicamentos coadministrados por vía oral se evaluó en estudios, en exposición en estado estable de semaglutida 1 mg.

No se observó ninguna interacción farmacológica clínicamente relevante con semaglutida con base en medicamentos evaluados. Por consiguiente, no se requiere ningún ajuste de la dosis al co-administrarse con semaglutida.

Anticonceptivos orales

No se prevé que semaglutida disminuya la eficacia de los anticonceptivos orales, pues cuando se co-administró con una combinación de anticonceptivos orales (etinilestradiol 0.03 mg / levonorgestrel 0.15 mg), semaglutida no modificó la exposición general de etinilestradiol y levonorgestrel a un grado clínicamente relevante. La exposición de etinilestradiol no se vio afectada; se observó un aumento del 20 % para levonorgestrel en estado estable. La $C_{máx}$ no se vio afectada para ninguno de los componentes.

Atorvastatina

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Semaglutida no modificó la exposición general de atorvastatina tras una sola dosis de atorvastatina 40 mg. La $C_{m\acute{a}x}$ de atorvastatina disminuyó en un 38 %. Esto no se consideró clínicamente relevante

Digoxina

Semaglutida no modificó la exposición general o la $C_{m\acute{a}x}$ de digoxina luego de una sola dosis de digoxina 0.5 mg.

Metformina

Semaglutida no modificó la exposición general o la $C_{m\acute{a}x}$ de metformina tras la dosis de 500 mg dos veces al día por 3.5 días.

Warfarina

Semaglutida no modificó la exposición general o la $C_{m\acute{a}x}$ de R-warfarina y S-warfarina luego de una sola dosis de warfarina (25 mg), y los efectos farmacodinámicos de warfarina según las mediciones del índice internacional normalizado no se vieron afectados de manera clínicamente relevante.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario: Posología

La dosis inicial de Ozempic® es de 0.25 mg una vez por semana. Luego de 4 semanas, se debe incrementar la dosis a 0.5 mg una vez por semana. Después de al menos 4 semanas con una dosis de 0.5 mg una vez por semana, la dosis puede ser incrementada a 1 mg una vez por semana para un mejor control glucémico.

La dosis de 0.25 mg de Ozempic® no es una dosis terapéutica.

Ozempic® se puede administrar como monoterapia o como tratamiento combinado con uno o más medicamentos antidiabéticos

Cuando Ozempic® se adiciona a un tratamiento con metformina o tiazolidinediona, no es necesario modificar la dosis de metformina o tiazolidinediona.

Cuando se adiciona Ozempic® 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

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

El uso de Ozempic® no requiere un auto-monitoreo de los niveles de glucosa en sangre. Se puede realizar un auto-monitoreo cuando se administra Ozempic® en combinación con una sulfonilurea o insulina para permitir el ajuste de la dosis de estos medicamentos.

Poblaciones especiales

Adultos mayores (≥ 65 años)

No se requiere un ajuste de dosis en función de la edad

Género

No se requiere un ajuste de la dosis en función del género.

Raza y etnia

No se requiere un ajuste de la dosis en función de la raza y etnia.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia hepática severa es limitada. Se debe tener precaución al tratar estos pacientes con semaglutida.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal es limitada. Se debe tener precaución al tratar estos pacientes con semaglutida.

Niños y adolescentes

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Ozempic® en niños y adolescentes menores de 18 años.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicações y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019002202 emitido mediante Acta No. 18 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.1.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

- Evaluación farmacológica
- Ozempic® 1 mg/dosis -Inserto profesional basado en CCDS Versión 2.0.
- Ozempic® 0.25, 0.5 mg/dosis -Inserto profesional basado en CCDS Versión 2.0

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 18 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.1.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada mL contiene 1.34mg de Semaglutida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Está indicado como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no han respondido satisfactoriamente a metformina.

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Ozempic® no debe ser usado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Ozempic® no es un sustituto de la insulina.

Efectos gastrointestinales

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se puede asociar a reacciones adversas gastrointestinales. Esto se debe considerar al tratar pacientes con función renal alterada ya que las náuseas, vómito y diarrea pueden producir deshidratación y esto podría causar deterioro de la función renal.

Pancreatitis aguda

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han observado casos de pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe suspender la administración de Ozempic®; en caso de que se confirme la pancreatitis, no se debe reiniciar el tratamiento con Ozempic®. Se debe tener precaución con pacientes que tengan antecedentes de pancreatitis.

En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son un factor predictivo de pancreatitis aguda.

Hipoglucemia

Los pacientes que reciben Ozempic® 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 sulfonilurea o insulina al iniciar el tratamiento con Ozempic®.

Retinopatía diabética

La mejoría rápida en el control glucémico se ha asociado a un empeoramiento transitorio de la retinopatía diabética. El control glucémico a largo plazo reduce el riesgo de retinopatía diabética. Los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética deben seguir un estricto control de la progresión y deben ser tratados de conformidad con las guías clínicas.

Insuficiencia cardíaca

No existe experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de clase IV según la clasificación de la New York Heart Association (NYHA)

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos fueron los trastornos gastrointestinales, incluidas náuseas, diarrea y vómito. En general, estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se observó ningún episodio de hipoglucemia severa cuando se administró Ozempic® en monoterapia. Se observó hipoglucemia severa principalmente al administrarse Ozempic® con una sulfonilurea (1.2 % de sujetos, 0.03 eventos / paciente-años) o una insulina (1.5 % de sujetos, 0.02 eventos / paciente-años). Se observaron pocos episodios (0.1% de sujetos, 0.001 eventos / paciente-años) con Ozempic® en combinación con antidiabéticos orales diferentes a las sulfonilureas.

Reacciones adversas gastrointestinales

Las náuseas se produjeron en un 17.0 % y un 19.9 % de los pacientes que recibieron Ozempic® 0.5 mg y 1 mg, respectivamente, la diarrea en un 12.2 % y un 13.3 %, y el vómito en un 6.4 % y un 8.4 %. La mayoría de estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración. Las reacciones provocaron la suspensión del tratamiento en un 3.9 % y un 5.9 % de los sujetos. Las reacciones se notificaron con mayor frecuencia durante los primeros meses de tratamiento.

Complicaciones de retinopatía diabética

En un estudio clínico de 2 años, en el que se incluyeron 3,297 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y con alto riesgo cardiovascular, las complicaciones por retinopatía diabética fueron un criterio de valoración compuesto validado. En este estudio, los eventos de complicaciones por retinopatía diabética se presentaron en más pacientes tratados con Ozempic® (3.0 %), en comparación con placebo (1.8 %). Más del 80 % de los pacientes con un evento de complicaciones por retinopatía diabética tenía antecedentes de retinopatía diabética al inicio del estudio. En los pacientes sin antecedentes de retinopatía diabética, el número de eventos fue similar para Ozempic® y placebo.

En estudios clínicos de hasta 1 año, en el que participaron 4,807 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, las reacciones adversas por retinopatía diabética se notificaron en proporciones similares de sujetos tratados con Ozempic® (1.7 %) y con comparadores (2.0 %).

Suspensión debido a una reacción adversa

La incidencia de discontinuación del tratamiento por reacciones adversas fue del 8.7 % para pacientes tratados con Ozempic® 1 mg. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la discontinuación fueron gastrointestinales.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

Se ha demostrado en los estudios *in vitro* que semaglutida tiene un muy bajo potencial de inhibir o inducir las enzimas CYP, y de inhibir los transportadores de fármacos.

El retraso de vaciamiento gástrico con semaglutida puede influenciar en la absorción de medicamentos orales administrados de manera concomitante. El efecto potencial de semaglutida sobre la absorción de los medicamentos coadministrados por vía oral se evaluó en estudios, en exposición en estado estable de semaglutida 1 mg.

No se observó ninguna interacción farmacológica clínicamente relevante con semaglutida con base en medicamentos evaluados. Por consiguiente, no se requiere ningún ajuste de la dosis al co-administrarse con semaglutida.

Anticonceptivos orales

No se prevé que semaglutida disminuya la eficacia de los anticonceptivos orales, pues cuando se co-administró con una combinación de anticonceptivos orales (etinilestradiol 0.03 mg / levonorgestrel 0.15 mg), semaglutida no modificó la exposición general de etinilestradiol y levonorgestrel a un grado clínicamente relevante. La exposición de etinilestradiol no se vio afectada; se observó un aumento del 20 % para levonorgestrel en estado estable. La $C_{máx}$ no se vio afectada para ninguno de los componentes.

Atorvastatina

Semaglutida no modificó la exposición general de atorvastatina tras una sola dosis de atorvastatina 40 mg. La $C_{máx}$ de atorvastatina disminuyó en un 38 %. Esto no se consideró clínicamente relevante

Digoxina

Semaglutida no modificó la exposición general o la $C_{máx}$ de digoxina luego de una sola dosis de digoxina 0.5 mg.

Metformina

Semaglutida no modificó la exposición general o la $C_{máx}$ de metformina tras la dosis de 500 mg dos veces al día por 3.5 días.

Warfarina



Semaglutida no modificó la exposición general o la $C_{máx}$ de R-warfarina y S-warfarina luego de una sola dosis de warfarina (25 mg), y los efectos farmacodinámicos de warfarina según las mediciones del índice internacional normalizado no se vieron afectados de manera clínicamente relevante.

Vía de administración: Subcutánea

**Dosificación y Grupo etario:
Posología**

La dosis inicial de Ozempic® es de 0.25 mg una vez por semana. Luego de 4 semanas, se debe incrementar la dosis a 0.5 mg una vez por semana. Después de al menos 4 semanas con una dosis de 0.5 mg una vez por semana, la dosis puede ser incrementada a 1 mg una vez por semana para un mejor control glucémico.

La dosis de 0.25 mg de Ozempic® no es una dosis terapéutica.

Ozempic® se puede administrar como monoterapia o como tratamiento combinado con uno o más medicamentos antidiabéticos

Cuando Ozempic® se adiciona a un tratamiento con metformina o tiazolidinediona, no es necesario modificar la dosis de metformina o tiazolidinediona.

Cuando se adiciona Ozempic® 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

El uso de Ozempic® no requiere un auto-monitoreo de los niveles de glucosa en sangre. Se puede realizar un auto-monitoreo cuando se administra Ozempic® en combinación con una sulfonilurea o insulina para permitir el ajuste de la dosis de estos medicamentos.

Poblaciones especiales

Adultos mayores (≥ 65 años)

No se requiere un ajuste de dosis en función de la edad

Género

No se requiere un ajuste de la dosis en función del género.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Raza y etnia

No se requiere un ajuste de la dosis en función de la raza y etnia.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia hepática severa es limitada. Se debe tener precaución al tratar estos pacientes con semaglutida.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal es limitada. Se debe tener precaución al tratar estos pacientes con semaglutida.

Niños y adolescentes

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Ozempic® en niños y adolescentes menores de 18 años.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.3.0.N10

Semaglutida solución inyectable 1.34mg/1mL

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto profesional basado en CCDS Versión 2.0.Ozempic® 1 mg/dosis y el inserto profesional basado en CCDS Versión 2.0 Ozempic® 0.25, 0.5 mg/dosis.

Una vez analizada la versión 1,0 del documento de PGR para el producto OZEMPIC, se considera que cumple con los requerimientos de Invima.

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.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.2.3. TREMFYA

Expediente : 20154065
Radicado : 20181232591 / 20191072962
Fecha : 17/04/2019
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

Cada jeringa prellenada de 1 mL contiene 100mg de Guselkumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Infecciones

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

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

Evaluación previa al tratamiento de la tuberculosis

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Inmunizaciones

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

Reacciones adversas:

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

Experiencia en Estudios Clínicos en Pacientes Adultos con Psoriasis

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

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones Adversas

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

Muy frecuentes	(≥1/10)
Comunes (frecuentes)	(≥1/100; <1/10)
Poco frecuentes (infrecuentes)	(≥1/1.000; <1/100)
Raros	(≥1/10.000; <1/1.000)

Tabla 1: Resumen de Reacciones Adversas en Estudios Clínicos

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

Gastroenteritis

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

Reacciones en el sitio de la inyección



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

Interacciones:

Interacciones con sustratos de CYP450

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

Vacunas vivas/agentes infecciosos terapéuticos

No se debe administrar vacunas vivas mientras un paciente está sometido a la terapia con Tremfya™.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dosis - Adultos (18 años o más)

Tremfya™ se administra por inyección subcutánea.

Psoriasis en placa

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019003945 emitido mediante Acta No. 01 de 2019, numeral 3.1.2.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181232591
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181232591

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 01 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada jeringa prellenada de 1 mL contiene 100mg de Guselkumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Infecciones

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

Instruir a los pacientes tratados con Tremfya™ para que acudan al médico si aparecen signos o síntomas de infección crónica o aguda clínicamente

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



importante. Si un paciente desarrolla una infección clínicamente importante o sería o no está respondiendo a la terapia estándar, monitoree cercanamente al paciente y suspenda Tremfya™ hasta que la infección remita.

Evaluación previa al tratamiento de la tuberculosis

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

Inmunizaciones

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

Reacciones adversas:

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

Experiencia en Estudios Clínicos en Pacientes Adultos con Psoriasis

Acta No. 12 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Reacciones Adversas

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

Muy frecuentes	(≥1/10)
Comunes (frecuentes)	(≥1/100; <1/10)
Poco frecuentes (infrecuentes)	(≥1/1.000; <1/100)
Raros	(≥1/10.000; <1/1.000)

Tabla 1: Resumen de Reacciones Adversas en Estudios Clínicos

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

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Gastroenteritis

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

Reacciones en el sitio de la inyección

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

Interacciones:

Interacciones con sustratos de CYP450

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

Vacunas vivas/agentes infecciosos terapéuticos

No se debe administrar vacunas vivas mientras un paciente está sometido a la terapia con Tremfya™.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dosis - Adultos (18 años o más)

Tremfya™ se administra por inyección subcutánea.

Psoriasis en placa

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Norma Farmacológica: 5.2.0.0.N10
Guselkumab solución inyectable 100mg/1mL

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto allegado mediante radicado No. 20181232591 y la Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181232591.

De acuerdo con información allegada relacionada con la versión 3 del PGR de TREMFYA se considera que, los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

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

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

3.1.2.4. ULTOMIRIS™ 300 mg CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSION

Expediente : 20153253
Radicado : 20181220259 / 20191071130
Fecha : 15/04/2019
Interesado : Alexion Pharma Colombia S.A.S

Composición:
Cada mL contiene 10mg de Ravulizumab

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica:

Concentrado para solución para infusión.

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a ravulizumab o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Infecciones meningocócicas serias

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

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

Vacunación

La vacunación puede activar aún más el complemento. Como resultado, los pacientes con enfermedades mediadas por el complemento, incluyendo HPN, pueden

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



experimentar aumento en los signos y síntomas de su enfermedad subyacente, tales como hemólisis. Por lo tanto se debe monitorizar de cerca a todos los pacientes por síntomas de la enfermedad después de la vacuna recomendada.

Otras infecciones sistémicas

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

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

Reacciones a la Infusión

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

Inmunogenicidad

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

Descontinuación del Tratamiento

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

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Excipientes

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

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

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

Lista tabulada de reacciones adversas

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

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

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

Reporte de sospecha de reacciones adversas

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

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción.

Vía de administración:

Intravenosa – IV

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Pacientes adultos con HPN

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

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

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

Población Pediátrica

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

Pacientes Geriátricos (> 65 años de edad)

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

Pacientes con Anemia Aplásica

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

Insuficiencia Renal y Hepática

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

Método de administración

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

Acta No. 12 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

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

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

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019003944 emitido mediante Acta No. 01 de 2019, numeral 3.1.2.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181220259
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181220259

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 01 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada mL contiene 10mg de Ravulizumab

Forma farmacéutica:

Concentrado para solución para infusión.

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a ravulizumab o a alguno de los excipientes

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(t) 2948700
www.invima.gov.co





Precauciones y advertencias:

Infecciones meningocócicas serias

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

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

Vacunación

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

Otras infecciones sistémicas

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Reacciones a la Infusión

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

Inmunogenicidad

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

Descontinuación del Tratamiento

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

Excipientes

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

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

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

Lista tabulada de reacciones adversas

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

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(t) 2948700
www.invima.gov.co





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

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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



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

Reporte de sospecha de reacciones adversas

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

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción.

Vía de administración:

Intravenosa – IV

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Pacientes adultos con HPN

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

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

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 2: Régimen de dosis Ultomiris™ basado en el peso

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

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

Población Pediátrica

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

Pacientes Geriátricos (> 65 años de edad)

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

Pacientes con Anemia Aplásica

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

Insuficiencia Renal y Hepática

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

Método de administración

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

Acta No. 12 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

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

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

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

**Norma Farmacológica: 17.9.0.0.N20
Ravulizumab solución para infusión.10mg/1mL**

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto allegado mediante radicado No. 20181220259 y la Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181220259

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

3.1.2.5. CEREBROLYSIN®

Expediente : 20120808
Radicado : 2016181995 / 20181001497 / 20191075999
Fecha : 24/04/2019
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:

- Cada 1.0 mL de Solución Inyectable contiene 215.2 mg de concentrado de Cerebrolisina
- Cada 5.0 mL de Solución Inyectable contiene 1076 mg de concentrado de Cerebrolisina
- Cada 10.0 mL de Solución Inyectable contiene 2152 mg de concentrado de Cerebrolisina

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

- Tratamiento a corto plazo de complicaciones posteriores a un accidente cerebrovascular
- Tratamiento a medio plazo en la demencia senil del tipo de Alzheimer leve a moderado y la demencia vascular

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del medicamento, epilepsia, trastornos renales severos.

Precauciones y advertencias:

Se recomienda especial cuidado en casos de:

Diátesis alérgica, Condiciones epilépticas y crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas (gran mal).

El tratamiento con Cerebrolisina puede producir un incremento en la frecuencia de los ataques epilépticos. Aunque no existen indicios de que Cerebrolisina produzca estrés renal, el producto no debe administrarse si se padece de insuficiencia renal severa.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria: los ensayos clínicos realizados no evidencian efectos sobre la capacidad para conducir u operar maquinaria.

Si se presumen reacciones alérgicas o anafilácticas tras la administración de Cerebrolisina, se deberá interrumpir la aplicación inmediatamente y se implementarán las acciones médicas necesarias y previstas para tal situación.

Reacciones adversas:

Enfermedades del Sistema inmune:

Muy raras (1/10000) Hipersensibilidad o reacciones alérgicas tales como reacciones de picazón cutáneas, reacciones inflamatorias locales, dolor de cabeza, dolor de cuello, dolor en las extremidades, fiebre, dolor lumbar, disnea, escalofríos y estado de shock.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Raras (> 1 / 10.000 - <1 / 1.000) pérdida de apetito

Desórdenes psiquiátricos

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Raras ($> 1 / 10.000 - <1 / 1.000$)

Los efectos de activación deseados también se han asociado con agitación (agresión, confusión, insomnio).

Trastornos del sistema nervioso

Raras ($> 1 / 10.000 - <1 / 1.000$)

Si se inyectan con demasiada rapidez, pueden producirse mareos.

Muy raros ($<1 / 10.000$)

Se han notificado casos únicos de ataques grand mal y convulsiones tras la administración de Cerebrolysin®.

Trastornos cardiacos

Muy raros ($<1 / 10.000$)

Si se inyecta con demasiada rapidez, pueden producirse palpitaciones o arritmias.

Desórdenes gastrointestinales

Muy raros ($<1 / 10.000$)

Dispepsia, diarrea, estreñimiento, vómitos y náuseas.

Trastorno de la piel y del tejido subcutáneo

Raras ($> 1 / 10.000 - <1 / 1.000$)

Si se inyecta demasiado rápido, pueden producirse sensaciones de calor o sudoración. Prurito.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy raros ($<1 / 10.000$)

Se han descrito reacciones en el sitio de inyección, tales como eritema y ardor.

En un estudio casos raros ($> 1 / 10.000, <1 / 1.000$) de hiperventilación, hipertensión, hipotensión, cansancio, temblor, depresión, apatía, somnolencia y síntomas de la influenza (por ejemplo, resfriado, tos, infecciones de las vías respiratorias).

Como Cerebrolysin® se utiliza en los ancianos, y los efectos indeseables mencionados anteriormente son típicos de esta población de pacientes, también pueden observarse sin el consumo de drogas

Interacciones:

Sobre la base del perfil farmacológico de Cerebrolysin®, se debe prestar especial atención a los posibles efectos aditivos cuando se usa junto con antidepresivos o inhibidores de MAO. En tales casos, se recomienda reducir la dosis del antidepresivo. Cerebrolysin® no debe mezclarse con soluciones equilibradas de aminoácidos en una infusión

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vía de administración: Intramuscular (IM) o intravenosa (IV)

Dosificación y Grupo etario:

Se pueden administrar dosis únicas de hasta 50 ml, pero se recomienda realizar un tratamiento continuado.

La duración óptima y recomendada del tratamiento comprende la administración diaria durante un total de 10-20 días.

Recomendaciones diarias / dosis diaria:

Trastornos cerebrales orgánicos, trastornos metabólicos y enfermedades neurodegenerativas (demencia) 5 a 30 ml/día

Trastornos post-apopléjicos 10 a 50 ml/ día

Trauma craneocerebral 10 a 50 ml/ día

Niños 1 a 2 ml/ día

La efectividad de la terapia se puede incrementar mediante la repetición de ciclos hasta obtener el mayor beneficio terapéutico. Después del ciclo de tratamiento inicial, la frecuencia de las dosis se puede reducir a 2 o 3 veces por semana. Por cada ciclo de tratamiento que se realice se debe discontinuar el tratamiento durante un ciclo de igual duración que los ciclos de tratamiento.

Se pueden administrar dosis de hasta 5 ml IM y hasta 10 ml IV sin diluir. Las dosis entre 10 ml hasta un máximo de 50 ml se recomiendan sólo como una vía Infusión intravenosa lenta después de la dilución con las soluciones de infusión estándar sugeridas. El volumen total recomendado de Cerebrolysin diluido en solución de infusión estándar debe ser de 100 ml. La duración de la infusión debe ser entre 15 y 60 minutos.

La compatibilidad durante 24 horas a temperatura ambiente en presencia de luz ha sido probada con las siguientes soluciones de infusión estándar:

- Solución de cloruro de sodio al 0,9% (9 mg de NaCl / ml)
- Solución de Ringer (Na + 153,98 mmol / l, Ca 2+ 2,74 mmol / l, K + 4,02 mmol / l, Cl - 163,48 mmol / l)
- Glucosa al 5%

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Las vitaminas y los fármacos cardiovasculares pueden administrarse concomitantemente con Cerebrolysin®, pero los fármacos no deben mezclarse con Cerebrolysin® en la jeringa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2018038513 del 05 de Septiembre del 2018 con el fin de:

- Que sea revocada la Resolución No 2018038513 y se de paso a la aprobación de la Evaluación Farmacológica, aprobación del Inserto y la Información para prescribir del producto de la referencia que presentamos con este radicado y las indicaciones del producto: Tratamiento a corto plazo para complicaciones después de un Accidente Cerebrovascular ACV y tratamiento a mediano plazo para demencia senil.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 03 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.1.2., puesto que la argumentación del interesado no desvirtúa lo planteado por la Sala:

No es suficiente la descripción de aminoácidos presentes dado que se propone que los activos son péptidos con actividad neurotrópica. Con el estado del arte actual es posible una caracterización más detallada de las sustancias que se consideran activos tanto en materia prima como producto terminado.

La Sala le recuerda al interesado que la sola comercialización en otros países no es garantía de eficacia, como tampoco lo es la inclusión del producto en una guía de tratamiento.

La Sala reconoce que existen publicaciones con interpretaciones diversas de la información disponible, a favor y en contra respecto a la posible utilidad del producto de la referencia, lo que demuestra la falta de contundencia en la evidencia sobre los potenciales beneficios del medicamento en las indicaciones solicitadas.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(t) 2948700
www.invima.gov.co





Adicionalmente, la Sala considera que el concentrado de cerebro debe incluirse dentro del listado de ventajosamente sustituidos de la Norma Farmacológica.

3.1.5. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1. LEVOCETIRIZINA DICLORHIDRATO 5 mg + MONTELUKAST 10 mg.

Expediente : 20160675
Radicado : 20191057587
Fecha : 28/03/2019
Interesado : Procaps S.A.

Composición:

Cada cápsula blanda de gelatina contiene 5 mg de Levocetirizina Diclorhidrato y una tableta recubierta con 10.4 mg de Montelukast Sódico equivalente a MONTELUKAST 10 mg en el interior de la cápsula.

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

Alivio de los síntomas de la rinitis alérgica persistente que no han respondido a a terapia con corticosteroides nasales o antihistamínicos solos o asociados, o al montelukast en monoterapia o asociado.

Contraindicaciones:

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

Insuficiencia renal severa.

Enfermedades hereditarias raras como intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa típica de los lapones o malabsorción de glucosa-galactosa.

Precauciones y advertencias:

- Alergia al Montelukast, la Levocetirizina o a otros medicamentos.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Pacientes que están tomando fenobarbital, rifampina, antidepresivos, medicamentos para la ansiedad, las enfermedades mentales o las convulsiones, ritonavir, sedantes, píldoras para dormir, teofilina y tranquilizantes.
- Enfermedad renal.
- Enfermedad hepática.
- Embarazo o lactancia.
- Trastornos o enfermedades mentales: puede producir agitación, comportamiento agresivo, ansiedad, irritabilidad, sueños extraños, alucinaciones, depresión, dificultad para dormir o permanecer dormido, inquietud, sonambulismo, pensamientos o acciones suicidas, temblor. Levocetirizina puede causar somnolencia.
- Se debe evitar conducir vehículos u operar máquinas.
- Se debe evitar tomar bebidas alcohólicas.

Reacciones adversas:

- Dolor de cabeza.
- Mareo.
- Acidez estomacal.
- Dolor de estómago.
- Cansancio.
- Dificultad para respirar o tragar.
- Hinchazón de la cara, garganta, lengua, labios, ojos, manos, pies, tobillos o pantorrillas.
- Ronquera.
- Picazón.
- Sarpullido.
- Erupción de la piel.
- Fiebre.
- Síntomas similares a gripa.
- Hormigueo o entumecimiento en los brazos o las piernas.
- Dolor e inflamación de los senos paranasales.
- Somnolencia.
- Debilidad.
- Dolor de garganta Boca seca.
- Fiebre.
- Tos.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Hemorragia nasal.
- Urticaria.
- Comezón.

Interacciones:

Se debe tener cuidado al tomar: fenitoína, fenobarbital y rifampicina.

En pacientes sensibles, la administración simultánea de cetirizina o levocetirizina y alcohol u otros depresores del SNC puede producir efectos adversos sobre el sistema nervioso central.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Pacientes adultos: La dosis recomendada es una cápsula por vía oral en la noche. Las cápsulas deben tomarse enteras con o sin alimentos.

Pacientes pediátricos y adolescentes (<18 años de edad): Este medicamento no se recomienda en este grupo de edad.

Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina (<79 ml/min).

En pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (depuración de creatinina <79 ml/min hasta >10 ml/min), el medicamento debe ser usado con precaución y bajo estricta supervisión médica.

Pacientes con insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

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

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica

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

Composición:

Cada cápsula blanda de gelatina contiene 5 mg de Levocetirizina Diclorhidrato y una tableta recubierta con 10.4 mg de Montelukast Sódico equivalente a montelukast 10 mg en el interior de la cápsula.

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

Alivio de los síntomas de la rinitis alérgica persistente que no han respondido a la terapia con corticosteroides nasales o antihistamínicos solos o asociados, o al montelukast en monoterapia o asociado.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.
Insuficiencia renal severa.

Enfermedades hereditarias raras como intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa típica de los lapones o malabsorción de glucosa-galactosa.

Precauciones y advertencias:

- **Alergia al Montelukast, la Levocetirizina o a otros medicamentos.**
- **Pacientes que están tomando fenobarbital, rifampina, antidepresivos, medicamentos para la ansiedad, las enfermedades mentales o las convulsiones, ritonavir, sedantes, píldoras para dormir, teofilina y tranquilizantes.**
- **Enfermedad renal.**
- **Enfermedad hepática.**
- **Embarazo o lactancia.**

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Trastornos o enfermedades mentales:** puede producir agitación, comportamiento agresivo, ansiedad, irritabilidad, sueños extraños, alucinaciones, depresión, dificultad para dormir o permanecer dormido, inquietud, sonambulismo, pensamientos o acciones suicidas, temblor. **Levocetirizina puede causar somnolencia.**
- **Se debe evitar conducir vehículos u operar máquinas.**
- **Se debe evitar tomar bebidas alcohólicas.**

Reacciones adversas:

- **Dolor de cabeza.**
- **Mareo.**
- **Acidez estomacal.**
- **Dolor de estómago.**
- **Cansancio.**
- **Dificultad para respirar o tragar.**
- **Hinchazón de la cara, garganta, lengua, labios, ojos, manos, pies, tobillos o pantorrillas.**
- **Ronquera.**
- **Picazón.**
- **Sarpullido.**
- **Erupción de la piel.**
- **Fiebre.**
- **Síntomas similares a gripa.**
- **Hormigueo o entumecimiento en los brazos o las piernas.**
- **Dolor e inflamación de los senos paranasales.**
- **Somnolencia.**
- **Debilidad.**
- **Dolor de garganta Boca seca.**
- **Fiebre.**
- **Tos.**
- **Hemorragia nasal.**
- **Urticaria.**
- **Comezón.**

Interacciones:

Se debe tener cuidado al tomar: fenitoína, fenobarbital y rifampicina.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes sensibles, la administración simultánea de cetirizina o levocetirizina y alcohol u otros depresores del SNC puede producir efectos adversos sobre el sistema nervioso central.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Pacientes adultos: La dosis recomendada es una cápsula por vía oral en la noche. Las cápsulas deben tomarse enteras con o sin alimentos.

Pacientes pediátricos y adolescentes (<18 años de edad): Este medicamento no se recomienda en este grupo de edad.

Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina (<79 ml/min)).

En pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (depuración de creatinina <79 ml/min hasta >10 ml/min), el medicamento debe ser usado con precaución y bajo estricta supervisión médica.

Pacientes con insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 11.1.4.0.N10

Principio activo Levocetirizina Diclorhidrato + Montelukast Sódico

Forma farmacéutica Cápsula blanda de Levocetirizina Diclorhidrato con una tableta recubierta de Montelukast Sódico en el interior

Concentración 5 mg/10.4 mg equivalente a 10 mg de Montelukast

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.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1. ADALIM® ADALIMUMAB SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN, 40 MG/0.8 ML

Expediente : 20152334
Radicado : 20181205858 / 20191091153
Fecha : 16/05/2019
Interesado : Laboratorios La Santé

Composición:

Cada jeringa prellenada de 0.8mL contiene 40mg de Adalimumab

Forma farmacéutica:

Solución para Inyección

Indicaciones:

Adultos:

Artritis reumatoide: indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (arme). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes arme.

Artritis psoriásica: inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriásica.

Espondilitis anquilosante. Espondiloartritis axial no radiográfica: (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de ea). Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir aines.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Psoriasis: adalimumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis crónica en placa, de moderada a severa, que no han respondido a terapia sistémica o fototerapia.

Enfermedad de crohn: en pacientes con enfermedad de crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Adalimumab ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de crohn moderada a severa ileocolónica. Adalimumab induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de crohn moderada a severa, adalimumab reduce el riesgo de rehospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de crohn.

Colitis ulcerativa: adalimumab está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-mp) o azatioprina (aza), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Hidradenitis supurativa: adalimumab está indicado para el tratamiento de hidradenitis Supurativa activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la hs.

Uveítis: adalimumab está indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis en pacientes adultos, en pacientes adultos que no han respondido previamente a la terapia con corticoides.

Pediatría:

Artritis idiopática juvenil - artritis idiopática juvenil poliarticular: adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (pjia, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Adalimumab puede usarse solo
O en combinación con metotrexato.

Crohn pediátrico: adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Artritis relacionada con entesitis: adalimumab está indicado para el tratamiento de artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional.

Psoriasis en placa en pediatría: adalimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al Adalimumab o a cualquiera de sus componentes. Tuberculosis activa u otras infecciones graves; Insuficiencia cardiaca moderada a grave (NYHA clases III/IV). No debe ser administrado a mujeres en embarazo o en lactancia.

Precauciones y advertencias:

Precauciones: Antes de iniciar la terapia con Adalimumab los pacientes deben ser evaluados para infección tuberculosa mediante radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina. Si se diagnostica TBC no se debe iniciar el tratamiento con Adalimumab hasta tanto no se haya realizado el tratamiento antituberculoso adecuado. Episodios neurológicos: los antagonistas del TNF, incluyendo Adalimumab, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple, neuritis óptica y enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo Síndrome de Guillain Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de Adalimumab en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de Adalimumab debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla. Adalimumab, así como otros bloqueadores del TNF-Alfa han sido asociados con posible reactivación del virus de la Hepatitis-B en portadores crónicos del virus, especialmente en pacientes que reciben concomitantemente medicamentos inmunosupresores. Adalimumab, así como otros bloqueadores del TNF-Alfa han sido asociados con la aparición de neoplasias incluyendo linfomas, con una mayor frecuencia en pacientes que están recibiendo medicamentos inmunosupresores.

Advertencias: Se han reportado reacciones alérgicas incluso anafilaxia en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Adalimumab; de igual forma, existen

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reportes de reacciones hematológicas incluyendo anemia aplásica en pacientes tratados con este tipo de medicamentos. Infecciones bacterianas serias, así como infecciones virales y micóticas han sido reportadas con el uso de bloqueadores del TNF-Alfa; adalimumab no debe iniciarse en pacientes con alguna infección activa hasta tanto esta no haya sido adecuadamente controlada. Adalimumab debe suspenderse si se desarrolla una infección seria o sepsis durante el tratamiento e iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica adecuada hasta que la infección sea controlada. La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con Adalimumab ha sido más alta que para los individuos menores de 65 años. Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en las personas de edad avanzada se debe tenerse precaución especial al tratar este grupo poblacional.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas (en ensayos clínicos): en un estudio clínico realizado con el biosimilar de Zydus-Cadila (Exemptia®) comparativamente con el producto de referencia (Humira®) {A prospective, randomized, double-blind, multicentre, parallel-group, active controlled study to compare efficacy and safety of biosimilar adalimumab (Exemptia; ZRC-3197) and adalimumab (Humira) in patients with rheumatoid arthritis. International Journal of Rheumatic Diseases 2015;1-12 } en 120 pacientes con artritis reumatoide se reportaron 28 efectos secundarios en 17 sujetos: 13 eventos en 7 sujetos del grupo del biosimilar y 15 efectos en 10 sujetos del grupo de referencia. Pirexia, cefalea y tos fueron los principales efectos adversos reportados comúnmente en ambos grupos; la mayoría fueron de intensidad leve, no relacionados directamente con el medicamento. Tres sujetos en cada grupo experimentaron al menos un efecto posiblemente relacionado y el total de ellos se resolvieron completamente.

Efectos adversos adicionales reportados en el estudio clínico fueron: disnea, infecciones micóticas, gastritis, cefalea, reacciones en el sitio de la inyección, edemas articulares, alteraciones del ciclo menstrual, polaquiuria, tuberculosis, fiebre, rash, infecciones del tracto urinario, vómito, malestar y dolor abdominal, hipertensión, dolores articulares, astenia, tos, dolor torácico, diarrea y dispepsia.

En ensayos clínicos publicados en la literatura, así como en la información de prescripción de diferentes agencias regulatorias, han sido reportados otros efectos adversos, reportados de acuerdo con la frecuencia de reporte de la siguiente manera: >10%, 1% a 10%, <1%.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuencia > 10%: cefalea, rash cutáneo, desarrollo de anticuerpos, reacciones en el sitio de inyección (eritema, prurito, hemorragias, dolor, edema), infecciones respiratorias.

Frecuencia 1% a 10%: hipertensión, fibrilación auricular, arritmias, dolor torácico, enfermedad coronaria, trombosis venosa profunda, infarto del miocardio, palpitaciones, pericarditis, taquicardia, confusión, parestesias, celulitis, erisipelas, hiperlipidemia, náusea, vómito, trastornos menstruales, malestar abdominal, infecciones gastrointestinales, incremento de fosfatasa alcalina, reacciones de hipersensibilidad, dolor muscular.

Frecuencia <1%: abscesos, angioedema, anemia aplásica, diferentes infecciones bacterianas, carcinoma de células basales, insuficiencia cardíaca, accidente cerebro vascular, eritema multiforme, hepatitis B reactivación, leucemia, leucopenia, síndrome similar a lupus.

Interacciones:

No se han detectado cambios estadísticamente significativos en los perfiles de concentración sérica del metotrexate cuando se administra concomitantemente con Adalimumab. En ensayos clínicos publicados no se han observado interacciones entre el Adalimumab y otros FARMES de uso frecuente como sulfasalazina, hidrocloloquina, leflunomida, así como con glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos. Evítese el uso concomitante con abatacept, anakinra, BCG intravesical, belimumab, canakinumab, certolizumab, infliximab, natalizumab, pimecrolimus, tacrolimus, tocilizumab, rilonacept, tofacitinib, vedolizumab y vacunas.

Vía de administración:

Subcutánea únicamente (S.C.)

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación: Adultos: Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Espondilitis anquilosante: La dosis recomendada es de 40 mg administrados en semanas alternas en dosis única por vía subcutánea. El metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y otros FARMES pueden continuarse durante el tratamiento con Adalimumab. En artritis reumatoide, en ausencia de tratamiento concomitante con MTX, se puede aumentar la frecuencia de la dosificación a 40 mg una vez a la semana. Enfermedad de Crohn: El régimen de dosificación se inicia con 160 mg en el día 1 (administrados como 4 inyecciones de 40 mg en un día o como 2 inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos),

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



seguido por 80 mg dos semanas más tarde (día 15). Posteriormente, otras dos semanas más tarde (día 29) se inicia una dosis de mantenimiento de 40 mg en semanas alternas. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores durante el tratamiento con Adalimumab. En algunos casos, si se detecta disminución de la respuesta clínica, se puede incrementar la frecuencia de dosificación a 40 mg una vez a la semana. Colitis Ulcerativa: La dosificación inicial en colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg administrados en la semana 0 (la dosis puede administrarse como cuatro inyecciones en un día o como dos inyecciones al día por dos días consecutivos) y 80 mg en la semana 2. Después del tratamiento inicial la dosis recomendada es de 40 mg subcutáneos en semanas alternas. En algunos casos, si se detecta disminución de la respuesta clínica, se puede incrementar la frecuencia de dosificación a 40 mg una vez a la semana. La respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2-8 de tratamiento; Adalimumab debe continuarse solamente en aquellos pacientes que han presentado adecuada respuesta durante las primeras 8 semanas de tratamiento. Psoriasis en Placas: se recomienda iniciar con una dosis de 80 mg seguidos por 40 mg en semanas alternas, iniciando una semana después de la dosis inicial. Pediatría: Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular: La dosis recomendada por la FDA para pacientes de 4 a 17 años de edad se basa en el peso, como se muestra a continuación. Metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, AINEs o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con Adalimumab: Pacientes pediátricos (4 a 17 años) con peso de 15 a <30 Kg administrar 20 mg en semanas alternas; pacientes con 30 o más Kg de peso, administrar 40 mg en semanas alternas. En la Unión Europea la dosis recomendada en artritis idiopática juvenil poliarticulares la siguiente: niños de 4 a 12 años administrar 24 mg/m² de área de superficie corporal hasta una dosis única máxima de 40 mg administrados en semanas alternas, por inyección subcutánea. Adalimumab no se ha estudiado en niños menores de 2 años que padecen artritis idiopática juvenil poliarticular. Para adolescentes de 13 a 17 años, se administra una dosis de 40 mg en semanas alternas independientemente del área de superficie corporal. Es de esperarse una respuesta clínica adecuada tras 12 semanas de tratamiento; debe reconsiderarse cuidadosamente el tratamiento en un paciente que no responda adecuadamente en este tiempo. Enfermedad de Crohn en pediatría: Pacientes con peso corporal menor a 40 Kg: La dosis inicial (día 1) es de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en el día 1), seguidas de 40 mg dos semanas después (día 15). Dos semanas después (día 29) comenzar una dosis de mantenimiento de acuerdo con el siguiente esquema: Enfermedad de Crohn severamente activa, 20 mg en semanas alternas; Enfermedad de Crohn moderadamente activa, 10 mg en semanas alternas. Pacientes con peso corporal mayor o igual a 40 Kg: La dosis inicial (día 1) es

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en el día 1 o dos inyecciones de 40 mg diarias por dos días consecutivos), seguidas de 80 mg dos semanas después (día 15). Dos semanas después (día 29) comenzar una dosis de mantenimiento de acuerdo con el siguiente esquema: Enfermedad de Crohn severamente activa, 40 mg en semanas alternas. Enfermedad de Crohn moderadamente activa, 20 mg en semanas alternas. Algunos pacientes pueden beneficiarse al incrementar la frecuencia a un esquema semanal si se experimenta una exacerbación o una respuesta inadecuada. Adalimumab no ha sido estudiado en niños menores de 6 años con Enfermedad de Crohn.

Grupo Etario: Adultos y niños mayores de 4 años.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica / Uso Institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019002211 emitido mediante Acta No. 19 de 2018, numeral 3.2.2.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191091153
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191091153

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto el interesado allego alcance mediante radicado 20191125867 del 04/07/2019.

3.2.2 HERZUMA® 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20152600
Radicado : 20181209585 / 20191092325
Fecha : 17/05/2019
Interesado : Mundipharma Colombia S.A.S

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada vial contiene 150 mg de Trastuzumab.

La solución reconstituida de Herzuma contiene 21 mg/ml de trastuzumab.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir

Indicaciones:

Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico

Herzuma está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico (CMM) HER2 positivo.

- en monoterapia para el tratamiento de aquellos pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastásica. La quimioterapia previa debe haber incluido al menos una antraciclina y un taxano a menos que estos tratamientos no estén indicados en los pacientes. Los pacientes con receptores hormonales positivos también deben haber fracasado al tratamiento hormonal a menos que este no esté indicado.

- en combinación con paclitaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y en los cuales no esté indicado un tratamiento con antraciclinas.

- en combinación con docetaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica.

- en combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con CMM receptor hormonal positivo, que no hayan sido previamente tratadas con trastuzumab

Cáncer de mama temprana

Herzuma está indicado para el tratamiento de cáncer de mama temprana (CMT) en pacientes adultos con HER2 positivo: después de cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si procede)

- después de quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- en combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino
- en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguido de tratamiento en adyuvancia con Herzuma para enfermedad localmente avanzada (incluyendo enfermedad inflamatoria) o tumores > 2 cm de diámetro.

Herzuma debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer de mama metastásico o cáncer de mama temprana, cuyos tumores sobreexpresen HER2 o tengan amplificación del gen HER2 determinados mediante un método exacto y validado.

Cáncer gástrico metastásico

Herzuma en combinación con capecitabina o 5-fluoracilo y cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o unión gastroesofágica metastásico, HER2-positivo, que no hayan recibido un tratamiento previo para metástasis.

Herzuma debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer gástrico metastásico (CGM), cuyos tumores sobreexpresen HER2, definida por IHQ2+ y confirmada por un resultado SISH o FISH o por un resultado IHQ3+. Se deben emplear métodos de valoración exactos y validados.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al trastuzumab, a las proteínas murinas o a alguno de los excipientes.

Disnea grave en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia suplementaria con oxígeno.

Precauciones y advertencias:

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar (o indicar) claramente el nombre comercial y el número de lote del medicamento administrado en la historia clínica del paciente.

La determinación de HER2 debe llevarse a cabo en un laboratorio especializado que pueda asegurar una adecuada validación de los procedimientos de prueba.

Actualmente no hay datos disponibles de ensayos clínicos sobre el retratamiento en pacientes que hayan sido previamente tratados con Herzuma como adyuvante.

Disfunción cardíaca

Consideraciones generales

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes tratados con Herzuma tienen un riesgo mayor de desarrollar ICC (New York Heart Association [NYHA] Clase II-IV) o disfunción cardíaca asintomática. Estos acontecimientos se han observado en pacientes tratados con trastuzumab en monoterapia o en combinación con paclitaxel o docetaxel, en particular tras quimioterapia con una antraciclina (doxorubicina o epirubicina). Estos pueden ser de moderados a graves y se han asociado a muerte. Además, se debe tener precaución cuando se traten pacientes con un mayor riesgo cardíaco, ej. hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias documentada, ICC, FEVI <55%, edad avanzada.

Todos los candidatos para el tratamiento con Herzuma, pero especialmente aquellos tratados previamente con antraciclina y ciclofosfamida (AC), deben ser sometidos a examen cardíaco basal incluyendo historial y exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma y/o angiografía radioisotópica (MUGA) o resonancia magnética. La monitorización puede ayudar a identificar a pacientes que desarrollen disfunción cardíaca. Las evaluaciones cardíacas, realizadas antes de iniciar el tratamiento, se deben repetir cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras la interrupción del tratamiento hasta los 24 meses desde la última administración de Herzuma. Se debe efectuar una cuidadosa evaluación del beneficio-riesgo antes de decidir el tratamiento con Herzuma.

Trastuzumab puede persistir en el torrente circulatorio hasta 7 meses tras la finalización del tratamiento con Herzuma, en base al análisis farmacocinético poblacional de todos los datos disponibles. Tras la supresión de Herzuma, los pacientes que reciban antraciclinas pueden posiblemente tener un mayor riesgo de padecer disfunción cardíaca. Si fuera posible, el especialista debe evitar el tratamiento basado en antraciclinas hasta 7 meses tras finalizar el tratamiento con Herzuma. En caso de que se empleen antraciclinas, se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

Los pacientes que tras el cribado inicial presenten acontecimientos cardiovasculares, deberían ser sometidos a una evaluación cardiológica más formal. La función cardíaca debe ser monitorizada en todos los pacientes durante el tratamiento (p.ej. cada 12 semanas). La monitorización puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca. Los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca asintomática se pueden beneficiar al realizarles una monitorización más frecuente (p.ej. cada 6 - 8 semanas). Si los pacientes tienen una disminución continuada de la función ventricular izquierda, pero permanece asintomática, el especialista debe valorar la interrupción del tratamiento en caso que no se observe beneficio clínico con la terapia con Herzuma.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha estudiado de forma prospectiva la seguridad tras continuar o reanudar el tratamiento con Herzuma en pacientes que presenten disfunción cardíaca. Si el porcentaje de FEVI desciende ≥ 10 puntos respecto al valor inicial Y la FEVI 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 se ha desarrollado una ICC sintomática, se debe considerar seriamente suspender el tratamiento con Herzuma, a menos que los beneficios para un paciente concreto sean considerados mayores que los riesgos. Todos estos pacientes deben ser remitidos para su evaluación por un cardiólogo y deben ser seguidos.

Si se desarrolla insuficiencia cardíaca sintomática durante la terapia con Herzuma, debe tratarse con los medicamentos habituales para la ICC. En la mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC o disfunción cardíaca asintomática en los ensayos pivotaes mejoraron con el estándar de tratamiento para la ICC, que incluía un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un bloqueante del receptor de angiotensina y un betabloqueante. La mayoría de los pacientes que presentaron síntomas cardíacos y una evidencia de beneficio clínico con el tratamiento con trastuzumab, continuaron el tratamiento sin presentar acontecimientos clínicos cardíacos adicionales.

Cáncer de mama metastático

No se debe administrar Herzuma y antraciclinas simultáneamente en combinación para el tratamiento de CMM.

Los pacientes con CMM a los que previamente se les haya administrado antraciclinas, tienen también riesgo de presentar disfunción cardíaca al ser tratados con Herzuma, aunque este riesgo es menor si se administra Herzuma y antraciclinas simultáneamente.

Cáncer de mama temprana

En los pacientes con CMT, se debe repetir una evaluación cardiológica, como la realizada al inicio, cada 3 meses durante el tratamiento, y cada 6 meses después de la interrupción del tratamiento, hasta

24 meses desde la última administración de Herzuma. En los pacientes que reciben quimioterapia con antraciclina se recomienda más seguimiento, y debe hacerse cada año hasta 5 años, desde la última administración, o más tiempo si se observa un descenso continuo de la FEVI.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requiera tratamiento con medicamentos, antecedentes de ICC o existencia de ICC (NYHA Clase II-IV), FEVI < 55% otras miocardiopatías, arritmia cardiaca que requiera tratamiento con medicamentos, valvulopatía cardiaca clínicamente significativa, hipertensión mal controlada (hipertensión controlada con el medicamento estándar de elección) y con derrame pericárdico con compromiso hemodinámico fueron excluidos de los ensayos pivotaes de trastuzumab en adyuvancia y neoadyuvancia del cáncer de mama temprana y, por lo tanto, el tratamiento no se puede recomendar en estos pacientes.

Tratamiento adyuvante

No se debe administrar Herzuma y antraciclina simultáneamente en combinación para el tratamiento adyuvante.

En los pacientes con CMT se observó un aumento en la incidencia de acontecimientos cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando se administró trastuzumab tras la quimioterapia con antraciclina en comparación con la administración de un régimen sin antraciclina de docetaxel y carboplatino.

Este aumento en la incidencia de acontecimientos cardiacos fue más marcado cuando trastuzumab se administró simultáneamente con taxanos, que cuando se administró de forma secuencial con taxanos.

Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los acontecimientos cardíacos sintomáticos se produjeron en los primeros 18 meses. En uno de los tres estudios pivotaes realizados, con una mediana de seguimiento disponible de 5,5 años (BCIRG006), se observó un aumento continuo de la tasa acumulada de acontecimientos cardíacos sintomáticos o FEVI, en los pacientes a los que se les administró trastuzumab simultáneamente con un taxano, después del tratamiento con antraciclina; el aumento fue de hasta 2,37% en comparación con, aproximadamente, el 1% en los dos grupos de comparación (antraciclina y ciclofosfamida seguido de taxano y taxanos, carboplatino y trastuzumab).

Los factores de riesgo para los acontecimientos cardiacos identificados en cuatro grandes ensayos adyuvantes fueron pacientes de edad avanzada (> 50 años), baja FEVI basal (< 55%) antes o tras el comienzo del tratamiento con paclitaxel, descenso en la FEVI de 10-15 puntos, y tratamiento previo o concomitante con medicamentos antihipertensivos. En los pacientes que reciben trastuzumab tras la finalización de quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunciones cardiacas se asoció con una

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mayor dosis acumulada de antraciclinas administrada antes del comienzo con trastuzumab y un índice de masa corporal (IMC) $>25 \text{ kg/m}^2$.

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En pacientes con CMT elegibles para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, Herzuma debe ser administrado simultáneamente con antraciclinas solo en pacientes no tratados previamente con quimioterapia y solo con regímenes de antraciclinas a dosis bajas es decir, dosis máximas acumulativas de doxorubicina 180 mg/m^2 o epirubicina 360 mg/m^2 .

Si los pacientes han sido tratados simultáneamente con un ciclo completo de dosis bajas de antraciclinas y Herzuma en el tratamiento de neoadyuvancia, después de la cirugía no se les debe administrar quimioterapia citotóxica. En otras situaciones, la decisión de si es necesaria quimioterapia adicional citotóxica se determina en base a factores individuales.

La experiencia de la administración simultánea de trastuzumab con regímenes de antraciclinas a dosis bajas se limita a un ensayo (MO16432).

En el ensayo pivotal MO16432, trastuzumab fue administrado simultáneamente con quimioterapia neoadyuvante que contenía tres ciclos de doxorubicina (dosis acumulativa de 180 mg/m^2).

La incidencia de disfunción cardíaca sintomática fue 1,7 % en el grupo de trastuzumab.

La experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años de edad es limitada.

Reacciones asociadas a la infusión e hipersensibilidad

Se han notificado reacciones graves asociadas a la infusión con Herzuma las cuales incluyeron disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncoespasmo, taquiarritmia supraventricular, disminución de la saturación de oxígeno, anafilaxia, dificultad respiratoria, urticaria y angioedema. Se puede utilizar medicación previa para reducir el riesgo de aparición de estos acontecimientos. La mayoría de estas reacciones ocurren durante o dentro de las 2,5 horas siguientes al comienzo de la primera infusión. Si aparece una reacción a la infusión, se debe interrumpir o administrarse de forma más lenta y el paciente debe ser monitorizado hasta la resolución de todos los síntomas observados. Estos síntomas pueden ser tratados con un analgésico/antipirético como meperidina o paracetamol, o un antihistamínico como

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



difenhidramina. La mayoría de los pacientes presentaron resolución de los síntomas y posteriormente recibieron infusiones adicionales de trastuzumab. Las reacciones graves se trataron satisfactoriamente con terapia de apoyo tal como oxígeno, beta-agonistas y corticoides. En raras ocasiones, estas reacciones se asocian a una trayectoria clínica que culmina con la muerte del paciente. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de una reacción fatal a la infusión. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con Herzuma.

También se ha notificado una mejora inicial seguida de un deterioro clínico y reacciones tardías con un rápido deterioro clínico. Se han producido fallecimientos en horas y hasta una semana después de la infusión. En muy raras ocasiones, los pacientes han experimentado la aparición de síntomas relacionados con la infusión y síntomas pulmonares más de seis horas después del inicio de la infusión de trastuzumab. Los pacientes deben ser advertidos de la posibilidad de un inicio tardío y deben ser instruidos para contactar con su médico si aparecen estos síntomas.

Reacciones pulmonares

Durante el periodo de post-comercialización, se han comunicado reacciones pulmonares graves con el uso de trastuzumab. Estas reacciones han sido mortales en algunas ocasiones.

Adicionalmente, se han observado casos de enfermedad pulmonar intersticial incluyendo infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Los factores de riesgo asociados con la enfermedad pulmonar intersticial incluyen la terapia previa o concomitante con otras terapias anti-neoplásicas asociadas conocidas, tales como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Estas reacciones pueden darse como parte de una reacción relacionada con la infusión o aparecer tardíamente. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de reacciones pulmonares. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con Herzuma. Debe prestarse especial atención a las neumonitis, especialmente en pacientes tratados concomitantemente con taxanos.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 reacciones adversas 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 $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$) y “frecuencia no conocida” (cuando la frecuencia no se puede estimar con los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

En la Tabla 1 siguiente 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 post-comercialización.

Todos los términos incluidos se basan en el porcentaje más alto observado en ensayos clínicos pivotaes.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas con trastuzumab intravenoso en monoterapia o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos pivotaes (N = 8.386) y en la postcomercialización.

Sistema de clasificación de órganos	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

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	superior	
	Infección Del tracto Urinario	Frecuentes
	Erisipela	Frecuentes
	Celulitis	Frecuentes
	Faringitis	Frecuentes
	Sepsis	Poco frecuentes
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (Incluyendo quistes y pólipos)	Progresión de la neoplasia maligna	Frecuencia conocida no
	Progresión de la neoplasia	Frecuencia conocida no
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Netropenia febril	Muy frecuentes
	Anemia	Muy frecuentes
	Neutropenia	Muy frecuentes
	Disminución del recuento de células blancas/ leucopenia	Muy frecuentes
	Trombocitopenia	Muy frecuentes
	Hipotrombinemia	Frecuencia conocida no
	Trombocitopenia Inmune	Frecuencia conocida no
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuentes
	+Reacción anafiláctica	Frecuencia conocida no
	+ Shock anafiláctico	Frecuencia conocida no
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de peso / Pérdida de peso	Muy frecuentes
	Anorexia	Muy frecuentes

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Hiperpotasemia	Frecuencia conocida no
Trastornos Psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuentes
	Ansiedad	Frecuentes
	Depresión	Frecuentes
	Pensamiento anormal	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 conocida no
Trastornos oculares	Conjuntivitis	Muy frecuentes
	Aumento del Lagrimeo	Muy frecuentes
	Sequedad ocular	Frecuentes
	Papiloedema	Frecuencia conocida no
	Hemorragia retinal	Frecuencia conocida no
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	(1) Disminución de la presión	Muy frecuentes

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	sanguínea	
	(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 eyección*	Muy frecuentes
	+Fallo Cardiaco (congestivo)	Frecuentes
	+(1) Taquiarritmia supraventricular	Frecuentes
	Cardiomiopatía	Frecuentes
	Derrame pericárdico	Poco frecuentes
	Shock cardiogénico	Frecuencia conocida no
	Pericarditis	Frecuencia conocida no
	Bradicardia	Frecuencia conocida no
	Ritmo de Galope	Frecuencia conocida no
Trastornos vasculares	Sofocos	Muy frecuentes
	+(1) Hipotensión	Frecuentes
	Vasodilatación	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	+(1) Sibilancia	Muy frecuentes
	+Disnea	Muy frecuentes
	Tos	Muy frecuentes
	Epistaxis	Muy frecuentes

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Rinorrea	Muy frecuentes
+Neumonía	Frecuentes
Asma	Frecuentes
Alteración pulmonar	Frecuentes
+Derrame Pleural	Frecuentes
Neumonitis	Raras
+Fibrosis pulmonar	Frecuencia conocida no
+Dificultad respiratoria	Frecuencia conocida no
+Infiltración pulmonar	Frecuencia conocida no
+Edema pulmonar agudo	Frecuencia conocida no
+Síndrome respiratorio agudo	Frecuencia conocida no
+Broncoespasmo	Frecuencia conocida no
+Hipoxia	Frecuencia conocida no
+Descenso en la saturación de oxígeno	Frecuencia conocida no
Edema laríngeo	Frecuencia conocida no
Ortopnea	Frecuencia conocida no
Edema pulmonar	Frecuencia conocida no
Enfermedad pulmonar intersticial	Frecuencia conocida no

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuentes
	Vómitos	Muy frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes
	(1) Hinchazón labial	Muy frecuentes
	Dolor abdominal	Muy frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes
	Estreñimiento	Muy frecuentes
	Estomatitis	Muy frecuentes
	Pancreatitis	Frecuentes
	Hemorroides	Frecuentes
	Sequedad de boca	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Lesión traumática hapatocelular	Frecuentes
	Hepatitis	Frecuentes
	Dolor con la palpación del hígado	Frecuentes
	Ictericia	Raras
	Fallo hepático	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Muy frecuentes
	Erupción	Muy frecuentes
	(1) Hinchazón de cara	Muy frecuentes
	Alopecia	Muy frecuentes
	Alteración de las uñas	Muy frecuentes
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Muy frecuentes
	Acné	Frecuentes
	Sequedad de piel	Frecuentes

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Equimosis	Frecuentes
	Hiperhidrosis	Frecuentes
	Erupción macupapular	Frecuentes
	Prurito	Frecuentes
	Onicoclasia	Frecuentes
	Dermatitis	Frecuentes
	Urticaria	Poco frecuentes
	Angiodema	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy frecuentes
	(1) 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 conocida
	Glomerulopatía	Frecuencia no conocida
	Fallo renal	Frecuencia no conocida
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Oligohidramnios	Frecuencia no conocida

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Hipoplasia renal	Frecuencia conocida no
	Hipoplasia pulmonar	Frecuencia conocida 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
	Fiebre	Muy frecuentes
	Inflamación de la mucosa	Muy frecuentes
	Edema periférico	Muy frecuentes
	Malestar	Frecuentes
Edema	Frecuentes	
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Confusión	Frecuentes

+ Indica reacciones adversas que han sido comunicados asociados a un desenlace de muerte.

(1) Indica reacciones adversas que han sido comunicados mayoritariamente asociados 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



Insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA Clase II-IV), es una reacción adversa frecuente asociada al uso de Herzuma y se ha asociado a fallecimientos. 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 del ventrículo en los pacientes tratados con trastuzumab.

En 3 ensayos clínicos pivotaes de trastuzumab adyuvante administrado en combinación con quimioterapia, la incidencia de alteración cardíaca grado 3/4 (concretamente Insuficiencia Cardíaca Congestiva sintomática) fue similar a la de los pacientes que recibieron quimioterapia sola (es decir, 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 regímenes 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 las 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 acontecimiento) 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 acontecimientos 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 % - 4 % para paclitaxel solo. En monoterapia, la incidencia fue 6 % - 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 % - 10 %). En un ensayo posterior con monitorización prospectiva de la función cardíaca, la incidencia de ICC sintomática fue

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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, es decir 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, erupción, 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 recogida 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. Entre estas se incluyen pero no se limitan: infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria.

Inmunogenicidad

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el marco del tratamiento neoadyuvante-adyuvante del CMT, 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 [RpC]) 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.

Interacciones:

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

Efecto de trastuzumab en la farmacocinética de otros fármacos antineoplásicos

Los datos de farmacocinética de los ensayos BO15935 y M77004 en mujeres con CMM HER2- positivo sugirieron que la exposición a paclitaxel y doxorubicina (y sus principales metabolitos 6- α hidroxil-paclitaxel, OH-P, y doxorubicinol, DOL) no se alteraban por la presencia de trastuzumab (dosis de inicio de 8 mg/kg o 4 mg/kg i.v. seguidos de 6 mg/kg cada 3 semanas o 2 mg/kg i.v. cada semana, respectivamente).

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.

Los datos del ensayo JP16003, ensayo con un grupo único de trastuzumab (dosis de inicio de 4 mg/kg i.v. y 2 mg/kg i.v. cada semana) y docetaxel (60 mg/m² i.v.) en mujeres japonesas con CMM HER2-positivo, sugirieron que la administración concomitante de trastuzumab no afectaba a la farmacocinética de la dosis única de docetaxel. El estudio JP19959 era un subestudio del BO18255 (ToGA) realizado en

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mujeres y hombres japoneses con cáncer gástrico avanzado para estudiar la farmacocinética de capecitabina y cisplatino cuando se administran con o sin trastuzumab.

Los resultados de este subestudio sugirieron que la exposición a los metabolitos bioactivos de Capecitabina (por 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.

Los datos farmacocinéticos del ensayo H4613g/GO01305 en pacientes con cáncer HER2-positivo metastásico o localmente avanzado inoperable sugirieron que trastuzumab no tuvo impacto en la farmacocinética de carboplatino.

Efecto de los fármacos antineoplásicos en la farmacocinética de trastuzumab

En la comparación de las concentraciones séricas simuladas de trastuzumab después de Herzuma en monoterapia (inicio con 4 mg/kg i.v. y 2 mg/kg i.v. cada semana) y las concentraciones séricas observadas en mujeres japonesas con CMM HER2-positivo (ensayo JP16003), no se encontró evidencia de un efecto farmacocinético de la administración concomitante de docetaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

La comparación de los resultados farmacocinéticos en mujeres con CMM HER2-positivo de dos ensayos Fase II (BO15935 y M77004) y un ensayo Fase III (H0648g) en los cuales las pacientes fueron tratadas concomitantemente con Herzuma y paclitaxel y de dos ensayos Fase II en los cuales trastuzumab se administró en monoterapia (W016229 y MO16982), indica que las concentraciones séricas mínimas de trastuzumab individuales y la media variaron dentro y entre los ensayos, pero no hubo ningún efecto claro de la administración concomitante de paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab. La comparación de los datos farmacocinéticos de trastuzumab del ensayo M77004 en el que mujeres con CMM HER2-positivo fueron tratadas de forma concomitante con trastuzumab, paclitaxel y doxorubicina con los datos farmacocinéticos de trastuzumab de los estudios donde trastuzumab se administró en monoterapia (H0649g) o en combinación con antraciclina más ciclofosfamida o paclitaxel (ensayo H0648g), sugirieron que doxorubicina y paclitaxel no tienen efecto en la farmacocinética de trastuzumab.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Los datos farmacocinéticos del ensayo H4613g/G001305 sugirieron que carboplatino no tuvo impacto en la farmacocinética de trastuzumab.

La administración concomitante de anastrozol no pareció que influyera en la farmacocinética de trastuzumab.

Vía de administración:
Intravenosa (Infusión)

La dosis de inicio de Herzuma se debe administrar como infusión intravenosa durante 90 minutos.

No administrar como pulso o bolo intravenoso. La infusión intravenosa de Herzuma debe ser administrada por un profesional sanitario entrenado en el manejo de anafilaxis y con un dispositivo de emergencia disponible. 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 o la disminución del ritmo de la infusión pueden ayudar a controlar estos síntomas. Puede reanudarse la infusión cuando los síntomas disminuyan.

Si la dosis de inicio es bien tolerada, las dosis siguientes pueden administrarse en infusión de 30 minutos.

Dosificación y Grupo etario:

Es obligatorio realizar el test para estudiar el HER2 antes de iniciar la terapia.

El tratamiento con Herzuma únicamente debe iniciarse por un especialista con experiencia en la administración de quimioterapia citotóxica, y únicamente debe ser administrado por un profesional sanitario.

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 Herzuma (trastuzumab) y no Kadcyła (trastuzumab emtansina).

Posología

Cáncer de mama metastásico

Pauta cada 3 semanas

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(t) 2948700
www.invima.gov.co





La dosis de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

Pauta semanal

La dosis de inicio recomendada de Herzuma es de 4 mg/kg de peso. La dosis semanal de mantenimiento recomendada de Herzuma es de 2 mg /kg de peso, comenzando una semana después de la dosis de inicio.

Administración en combinación con paclitaxel o docetaxel

En los estudios pivotaes (H0648 g, M77001), el paclitaxel o el docetaxel fueron administrados el día siguiente tras la dosis de inicio de trastuzumab (para información acerca de las dosis, ver la ficha técnica 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 aromatasas

En el estudio pivotal (BO16216) se administró trastuzumab junto con anastrozol desde el día 1. No hubo restricciones acerca del tiempo de administración de trastuzumab y anastrozol (para información acerca de la dosis, ver la ficha técnica de anastrozol o de otros inhibidores de la aromatasas).

Cáncer de mama temprana

Pauta semanal y cada 3 semanas

En la pauta cada tres semanas la dosis de inicio recomendada de Herzuma es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada de Herzuma es de 6 mg/kg de peso 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.

Cáncer gástrico metastásico

Pauta cada 3 semanas

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cáncer de mama y cancer gástrico

Duración del tratamiento

Los pacientes con CMM o CGM deben ser tratados con Herzuma hasta progresión de la enfermedad.

Los pacientes con CMT deben ser tratados con Herzuma durante 1 año o hasta recaída de la enfermedad, lo que ocurra primero; no se recomienda prolongar el tratamiento en CMT más de un año.

Reducción de dosis

Durante los ensayos clínicos no se efectuó ninguna reducción de dosis de Herzuma. Los pacientes pueden continuar la terapia durante los periodos reversibles de mielosupresión inducida por quimioterápicos, pero deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar posibles complicaciones debidas a la neutropenia durante estos periodos. Consulte la ficha técnica de paclitaxel, docetaxel o inhibidor de la aromatasa para información sobre cómo reducir o retrasar las administraciones de estos medicamentos.

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 Herzuma, 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.

Dosis omitidas

Si al paciente no se le ha administrado alguna de las dosis de Herzuma y ha transcurrido una semana o menos, debe administrársele tan pronto como sea posible la dosis habitual de mantenimiento (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 6 mg/kg). No hay que esperar al siguiente ciclo. Las dosis de mantenimiento posteriores 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 Herzuma y ha transcurrido más de una semana, debe volver a administrársele la dosis inicial durante aproximadamente 90 minutos (régimen semanal: 4 mg/kg; régimen cada 3 semanas:

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



8 mg/kg) tan pronto como sea posible. Las dosis de mantenimiento posteriores de Herzuma (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen 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.

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 Herzuma en la población pediátrica
Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019002210 emitido mediante Acta No. 18 de 2018, numeral 3.2.2.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión LM128905-LE001 allegado mediante radicado No. 20191092325
- Información para prescribir versión LM128905-LE001 allegado mediante radicado No. 20191092325

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en Acta No. 18 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene 150 mg de Trastuzumab.

La solución reconstituida de Herzuma contiene 21 mg/mL de trastuzumab.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir

Indicaciones:

Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico (CMM):

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

- **En monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico**
- **En combinación con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico**
- **En combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes con CMM con receptores hormonales.**

Cáncer de mama precoz (CMP):

Trastuzumab está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama precoz (CMP) HER2- positivo:

- **Después de la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y la radioterapia (si procede).**
- **Después de la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.**
- **En combinación con quimioterapia adyuvante con docetaxel y carboplatino.**
- **En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de tratamiento adyuvante con trastuzumab, en el cáncer de mama localmente avanzado, incluido el cáncer de mama inflamatorio, o en caso de tumores >2 cm de diámetro.**

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cáncer gástrico avanzado:

Trastuzumab en combinación con capecitabina o con 5-fluorouracilo y un compuesto de platino por vía intravenosa (I.V.) está indicado en pacientes con adenocarcinoma avanzado de estómago o de la unión gastroesofágica HER2-positivo que no han recibido previamente tratamiento antineoplásico de la enfermedad metastásica.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al trastuzumab, a las proteínas murinas o a alguno de los excipientes.

Disnea grave en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia suplementaria con oxígeno.

Precauciones y advertencias:

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar (o indicar) claramente el nombre comercial y el número de lote del medicamento administrado en la historia clínica del paciente.

La determinación de HER2 debe llevarse a cabo en un laboratorio especializado que pueda asegurar una adecuada validación de los procedimientos de prueba.

Actualmente no hay datos disponibles de ensayos clínicos sobre el retratamiento en pacientes que hayan sido previamente tratados con Herzuma como adyuvante.

Disfunción cardíaca

Consideraciones generales

Los pacientes tratados con Herzuma tienen un riesgo mayor de desarrollar ICC (New York Heart Association [NYHA] Clase II-IV) o disfunción cardíaca asintomática. Estos acontecimientos se han observado en pacientes tratados con trastuzumab en monoterapia o en combinación con paclitaxel o docetaxel, en particular tras quimioterapia con una antraciclina (doxorubicina o epirubicina). Estos pueden ser de moderados a graves y se han asociado a muerte. Además, se debe tener precaución cuando se traten pacientes con un mayor riesgo cardíaco, ej. hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias documentada, ICC, FEVI <55%, edad avanzada.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Todos los candidatos para el tratamiento con Herzuma, pero especialmente aquellos tratados previamente con antraciclina y ciclofosfamida (AC), deben ser sometidos a examen cardíaco basal incluyendo historial y exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma y/o angiografía radioisotópica (MUGA) o resonancia magnética. La monitorización puede ayudar a identificar a pacientes que desarrollen disfunción cardíaca. Las evaluaciones cardíacas, realizadas antes de iniciar el tratamiento, se deben repetir cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras la interrupción del tratamiento hasta los 24 meses desde la última administración de Herzuma. Se debe efectuar una cuidadosa evaluación del beneficio-riesgo antes de decidir el tratamiento con Herzuma.

Trastuzumab puede persistir en el torrente circulatorio hasta 7 meses tras la finalización del tratamiento con Herzuma, en base al análisis farmacocinético poblacional de todos los datos disponibles. Tras la supresión de Herzuma, los pacientes que reciban antraciclinas pueden posiblemente tener un mayor riesgo de padecer disfunción cardíaca. Si fuera posible, el especialista debe evitar el tratamiento basado en antraciclinas hasta 7 meses tras finalizar el tratamiento con Herzuma. En caso de que se empleen antraciclinas, se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

Los pacientes que tras el cribado inicial presenten acontecimientos cardiovasculares, deberían ser sometidos a una evaluación cardiológica más formal. La función cardíaca debe ser monitorizada en todos los pacientes durante el tratamiento (p.ej. cada 12 semanas). La monitorización puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca. Los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca asintomática se pueden beneficiar al realizarles una monitorización más frecuente (p.ej. cada 6 - 8 semanas). Si los pacientes tienen una disminución continuada de la función ventricular izquierda, pero permanece asintomática, el especialista debe valorar la interrupción del tratamiento en caso que no se observe beneficio clínico con la terapia con Herzuma.

No se ha estudiado de forma prospectiva la seguridad tras continuar o reanudar el tratamiento con Herzuma en pacientes que presenten disfunción cardíaca. Si el porcentaje de FEVI desciende ≥ 10 puntos respecto al valor inicial Y la FEVI 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 se ha desarrollado una ICC sintomática, se debe considerar seriamente suspender el tratamiento con Herzuma, a menos que los

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



beneficios para un paciente concreto sean considerados mayores que los riesgos. Todos estos pacientes deben ser remitidos para su evaluación por un cardiólogo y deben ser seguidos.

Si se desarrolla insuficiencia cardíaca sintomática durante la terapia con Herzuma, debe tratarse con los medicamentos habituales para la ICC. En la mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC o disfunción cardíaca asintomática en los ensayos pivotaes mejoraron con el estándar de tratamiento para la ICC, que incluía un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un bloqueante del receptor de angiotensina y un betabloqueante. La mayoría de los pacientes que presentaron síntomas cardíacos y una evidencia de beneficio clínico con el tratamiento con trastuzumab, continuaron el tratamiento sin presentar acontecimientos clínicos cardíacos adicionales.

Cáncer de mama metastático

No se debe administrar Herzuma y antraciclinas simultáneamente en combinación para el tratamiento de CMM.

Los pacientes con CMM a los que previamente se les haya administrado antraciclinas, tienen también riesgo de presentar disfunción cardíaca al ser tratados con Herzuma, aunque este riesgo es menor si se administra Herzuma y antraciclinas simultáneamente.

Cáncer de mama temprana

En los pacientes con CMT, se debe repetir una evaluación cardiológica, como la realizada al inicio, cada 3 meses durante el tratamiento, y cada 6 meses después de la interrupción del tratamiento, hasta

24 meses desde la última administración de Herzuma. En los pacientes que reciben quimioterapia con antraciclina se recomienda más seguimiento, y debe hacerse cada año hasta 5 años, desde la última administración, o más tiempo si se observa un descenso continuo de la FEVI.

Los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requiera tratamiento con medicamentos, antecedentes de ICC o existencia de ICC (NYHA Clase II-IV), FEVI < 55% otras miocardiopatías, arritmia cardíaca que requiera tratamiento con medicamentos, valvulopatía cardíaca clínicamente significativa, hipertensión mal controlada (hipertensión controlada con el medicamento estándar de elección) y con derrame pericárdico con compromiso hemodinámico fueron excluidos de los ensayos pivotaes de trastuzumab en

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



adyuvancia y neoadyuvancia del cáncer de mama temprana y, por lo tanto, el tratamiento no se puede recomendar en estos pacientes.

Tratamiento adyuvante

No se debe administrar Herzuma y antraciclinas simultáneamente en combinación para el tratamiento adyuvante.

En los pacientes con CMT se observó un aumento en la incidencia de acontecimientos cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando se administró trastuzumab tras la quimioterapia con antraciclina en comparación con la administración de un régimen sin antraciclinas de docetaxel y carboplatino.

Este aumento en la incidencia de acontecimientos cardíacos fue más marcado cuando trastuzumab se administró simultáneamente con taxanos, que cuando se administró de forma secuencial con taxanos.

Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los acontecimientos cardíacos sintomáticos se produjeron en los primeros 18 meses. En uno de los tres estudios pivotaes realizados, con una mediana de seguimiento disponible de 5,5 años (BCIRG006), se observó un aumento continuo de la tasa acumulada de acontecimientos cardíacos sintomáticos o FEVI, en los pacientes a los que se les administró trastuzumab simultáneamente con un taxano, después del tratamiento con antraciclinas; el aumento fue de hasta 2,37% en comparación con, aproximadamente, el 1% en los dos grupos de comparación (antraciclina y ciclofosfamida seguido de taxano y taxanos, carboplatino y trastuzumab).

Los factores de riesgo para los acontecimientos cardíacos identificados en cuatro grandes ensayos adyuvantes fueron pacientes de edad avanzada (> 50 años), baja FEVI basal (< 55%) antes o tras el comienzo del tratamiento con paclitaxel, descenso en la FEVI de 10-15 puntos, y tratamiento previo o concomitante con medicamentos antihipertensivos. En los pacientes que reciben trastuzumab tras la finalización de quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunciones cardíacas se asoció con una mayor dosis acumulada de antraciclinas administrada antes del comienzo con trastuzumab y un índice de masa corporal (IMC) >25 kg/m².

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En pacientes con CMT elegibles para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, Herzuma debe ser administrado simultáneamente con antraciclinas solo en pacientes no tratados previamente con quimioterapia y solo con regímenes de

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antraciclinas a dosis bajas es decir, dosis máximas acumulativas de doxorubicina 180 mg/m² o epirubicina 360 mg/m².

Si los pacientes han sido tratados simultáneamente con un ciclo completo de dosis bajas de antraciclinas y Herzuma en el tratamiento de neoadyuvancia, después de la cirugía no se les debe administrar quimioterapia citotóxica. En otras situaciones, la decisión de si es necesaria quimioterapia adicional citotóxica se determina en base a factores individuales.

La experiencia de la administración simultánea de trastuzumab con regímenes de antraciclinas a dosis bajas se limita a un ensayo (MO16432).

En el ensayo pivotal MO16432, trastuzumab fue administrado simultáneamente con quimioterapia neoadyuvante que contenía tres ciclos de doxorubicina (dosis acumulativa de 180 mg/m²).

La incidencia de disfunción cardíaca sintomática fue 1,7 % en el grupo de trastuzumab.

La experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años de edad es limitada.

Reacciones asociadas a la infusión e hipersensibilidad

Se han notificado reacciones graves asociadas a la infusión con Herzuma las cuales incluyeron disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncoespasmo, taquiarritmia supraventricular, disminución de la saturación de oxígeno, anafilaxia, dificultad respiratoria, urticaria y angioedema. Se puede utilizar medicación previa para reducir el riesgo de aparición de estos acontecimientos. La mayoría de estas reacciones ocurren durante o dentro de las 2,5 horas siguientes al comienzo de la primera infusión. Si aparece una reacción a la infusión, se debe interrumpir o administrarse de forma más lenta y el paciente debe ser monitorizado hasta la resolución de todos los síntomas observados. Estos síntomas pueden ser tratados con un analgésico/antipirético como meperidina o paracetamol, o un antihistamínico como difenhidramina. La mayoría de los pacientes presentaron resolución de los síntomas y posteriormente recibieron infusiones adicionales de trastuzumab. Las reacciones graves se trataron satisfactoriamente con terapia de apoyo tal como oxígeno, beta-agonistas y corticoides. En raras ocasiones, estas reacciones se asocian a una trayectoria clínica que culmina con la muerte del paciente. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de una reacción fatal a la infusión. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con Herzuma.

También se ha notificado una mejora inicial seguida de un deterioro clínico y reacciones tardías con un rápido deterioro clínico. Se han producido fallecimientos en horas y hasta una semana después de la infusión. En muy raras ocasiones, los pacientes han experimentado la aparición de síntomas relacionados con la infusión y síntomas pulmonares más de seis horas después del inicio de la infusión de trastuzumab. Los pacientes deben ser advertidos de la posibilidad de un inicio tardío y deben ser instruidos para contactar con su médico si aparecen estos síntomas.

Reacciones pulmonares

Durante el periodo de post-comercialización, se han comunicado reacciones pulmonares graves con el uso de trastuzumab. Estas reacciones han sido mortales en algunas ocasiones.

Adicionalmente, se han observado casos de enfermedad pulmonar intersticial incluyendo infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Los factores de riesgo asociados con la enfermedad pulmonar intersticial incluyen la terapia previa o concomitante con otras terapias anti-neoplásicas asociadas conocidas, tales como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Estas reacciones pueden darse como parte de una reacción relacionada con la infusión o aparecer tardíamente. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de reacciones pulmonares. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con Herzuma. Debe prestarse especial atención a las neumonitis, especialmente en pacientes tratados concomitantemente con taxanos.

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 reacciones adversas pulmonares.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$) y “frecuencia no conocida” (cuando la frecuencia no se puede estimar con los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

En la Tabla 1 siguiente 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 post-comercialización.

Todos los términos incluidos se basan en el porcentaje más alto observado en ensayos clínicos pivotaes.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas con trastuzumab intravenoso en monoterapia o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos pivotaes (N = 8.386) y en la postcomercialización.

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infeción	Muy frecuentes
	Nasofaringitis	Muy frecuentes
	Sepsis neutropénica	Frecuentes
	Cistitis	Frecuentes
	Herpes Zoster	Frecuentes
	Gripe	Frecuentes
	Sinusitis	Frecuentes
	Infeción Cutánea	Frecuentes
	Rinitis	Frecuentes
	Infeción del Tracto respiratorio superior	Frecuentes
	Infeción Del tracto Urinario	Frecuentes

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Erisipela	Frecuentes
	Celulitis	Frecuentes
	Faringitis	Frecuentes
	Sepsis	Poco frecuentes
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (Incluyendo 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	Netropenia febril	Muy frecuentes
	Anemia	Muy frecuentes
	Neutropenia	Muy frecuentes
	Disminución del recuento de células blancas/ leucopenia	Muy frecuentes
	Trombocitopenia	Muy frecuentes
	Hipotrombinemia	Frecuencia no conocida
	Trombocitopenia Inmune	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuentes
	+Reacción anafiláctica	Frecuencia no conocida
	+ Shock anafiláctico	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de peso / Pérdida de peso	Muy frecuentes
	Anorexia	Muy frecuentes
	Hiperpotasemia	Frecuencia no conocida
Trastornos Psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuentes

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Ansiedad	Frecuentes
	Depresión	Frecuentes
	Pensamiento anormal	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 conocida
Trastornos oculares	Conjuntivitis	Muy frecuentes
	Aumento del Lagrimeo	Muy frecuentes
	Sequedad ocular	Frecuentes
	Papiloedema	Frecuencia no conocida
	Hemorragia retinal	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	(1) Disminución de la presión sanguínea	Muy frecuentes
	(1) Aumento de la presión sanguínea	Muy frecuentes

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	(1) Latido irregular del corazón	Muy frecuentes
	(1) Palpitaciones	Muy frecuentes
	(1) Aleteo cardiaco	Muy frecuentes
	Disminución de la fracción de eyección*	Muy frecuentes
	+Fallo Cardiaco (congestivo)	Frecuentes
	+(1) Taquiarritmia supraventricular	Frecuentes
	Cardiomiopatía	Frecuentes
	Derrame pericárdico	Poco frecuentes
	Shock cardiogénico	Frecuencia no conocida
	Pericarditis	Frecuencia no conocida
	Bradycardia	Frecuencia no conocida
	Ritmo de Galope	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	Sofocos	Muy frecuentes
	+(1) Hipotensión	Frecuentes
	Vasodilatación	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	+(1) Sibilancia	Muy frecuentes
	+Disnea	Muy frecuentes
	Tos	Muy frecuentes
	Epistaxis	Muy frecuentes
	Rinorrea	Muy frecuentes
	+Neumonía	Frecuentes
	Asma	Frecuentes

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Alteración pulmonar	Frecuentes
	+Derrame Pleural	Frecuentes
	Neumonitis	Raras
	+Fibrosis pulmonar	Frecuencia conocida no
	+Dificultad respiratoria	Frecuencia conocida no
	+Infiltración pulmonar	Frecuencia conocida no
	+Edema pulmonar agudo	Frecuencia conocida no
	+Síndrome respiratorio agudo	Frecuencia conocida no
	+Broncoespasmo	Frecuencia conocida no
	+Hipoxia	Frecuencia conocida no
	+Descenso en la saturación de oxígeno	Frecuencia conocida no
	Edema laríngeo	Frecuencia conocida no
	Ortopnea	Frecuencia conocida no
	Edema pulmonar	Frecuencia conocida no
	Enfermedad pulmonar intersticial	Frecuencia conocida no
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuentes
	Vómitos	Muy frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	(1) Hinchazón labial	Muy frecuentes
	Dolor abdominal	Muy frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes
	Estreñimiento	Muy frecuentes
	Estomatitis	Muy frecuentes
	Pancreatitis	Frecuentes
	Hemorroides	Frecuentes
	Sequedad de boca	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Lesión traumática hapatocelular	Frecuentes
	Hepatitis	Frecuentes
	Dolor con la palpación del hígado	Frecuentes
	Ictericia	Raras
	Fallo hepático	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Muy frecuentes
	Erupción	Muy frecuentes
	(1) Hinchazón de cara	Muy frecuentes
	Alopecia	Muy frecuentes
	Alteración de las uñas	Muy frecuentes
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Muy frecuentes
	Acné	Frecuentes
	Sequedad de piel	Frecuentes
	Equimosis	Frecuentes
	Hiperhidrosis	Frecuentes

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Erupción macupapular	Frecuentes
	Prurito	Frecuentes
	Onicoclasia	Frecuentes
	Dermatitis	Frecuentes
	Urticaria	Poco frecuentes
	Angiodema	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy frecuentes
	(1) 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 conocida
	Glomerulofropatía	Frecuencia no conocida
	Fallo renal	Frecuencia no conocida
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Oligohidramnios	Frecuencia no conocida
	Hipoplasia renal	Frecuencia no conocida
	Hipoplasia pulmonar	Frecuencia no conocida

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		conocida
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
	Fiebre	Muy frecuentes
	Inflamación de la mucosa	Muy frecuentes
	Edema periférico	Muy frecuentes
	Malestar	Frecuentes
Edema	Frecuentes	
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Confusión	Frecuentes

+ Indica reacciones adversas que han sido comunicados asociados a un desenlace de muerte.

(1) Indica reacciones adversas que han sido comunicados mayoritariamente asociados con reacciones relacionadas con la infusión. Los porcentajes específicos para estas reacciones no están disponibles.

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Disfunción cardíaca

Insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA Clase II-IV), es una reacción adversa frecuente asociada al uso de Herzuma y se ha asociado a fallecimientos. Se han observado signos y síntomas de disfunción cardíaca tales como disnea,

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, galope S3 o disminución de la fracción de eyección del ventrículo en los pacientes tratados con trastuzumab.

En 3 ensayos clínicos pivotaes de trastuzumab adyuvante administrado en combinación con quimioterapia, la incidencia de alteración cardíaca grado 3/4 (concretamente Insuficiencia Cardíaca Congestiva sintomática) fue similar a la de los pacientes que recibieron quimioterapia sola (es decir, 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 regímenes 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 las 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 acontecimiento) 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 acontecimientos 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 % - 4 % para paclitaxel solo. En monoterapia, la incidencia fue 6 % - 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 % - 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

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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, es decir 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, erupción, 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 recogida 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. Entre estas se incluyen pero no se limitan: infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria.

Inmunogenicidad

En el marco del tratamiento neoadyuvante-adyuvante del CMT, 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 [RpC]) 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.

Interacciones:

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

Efecto de trastuzumab en la farmacocinética de otros fármacos antineoplásicos

Los datos de farmacocinética de los ensayos BO15935 y M77004 en mujeres con CMM HER2- positivo sugirieron que la exposición a paclitaxel y doxorubicina (y sus principales metabolitos 6- α hidroxil-paclitaxel, OH-P, y doxorubicinol, DOL) no se alteraban por la presencia de trastuzumab (dosis de inicio de 8 mg/kg o 4 mg/kg i.v. seguidos de 6 mg/kg cada 3 semanas o 2 mg/kg i.v. cada semana, respectivamente).

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Los datos del ensayo JP16003, ensayo con un grupo único de trastuzumab (dosis de inicio de 4 mg/kg i.v. y 2 mg/kg i.v. cada semana) y docetaxel (60 mg/m² i.v.) en mujeres japonesas con CMM HER2-positivo, sugirieron que la administración concomitante de trastuzumab no afectaba a la farmacocinética de la dosis única de docetaxel. El estudio JP19959 era un subestudio del BO18255 (ToGA) realizado en mujeres y hombres japoneses con cáncer gástrico avanzado para estudiar la farmacocinética de capecitabina y cisplatino cuando se administran con o sin trastuzumab.

Los resultados de este subestudio sugirieron que la exposición a los metabolitos bioactivos de Capecitabina (por 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.

Los datos farmacocinéticos del ensayo H4613g/GO01305 en pacientes con cáncer HER2-positivo metastásico o localmente avanzado inoperable sugirieron que trastuzumab no tuvo impacto en la farmacocinética de carboplatino.

Efecto de los fármacos antineoplásicos en la farmacocinética de trastuzumab

En la comparación de las concentraciones séricas simuladas de trastuzumab después de Herzuma en monoterapia (inicio con 4 mg/kg i.v. y 2 mg/kg i.v. cada semana) y las concentraciones séricas observadas en mujeres japonesas con CMM HER2-positivo (ensayo JP16003), no se encontró evidencia de un efecto farmacocinético de la administración concomitante de docetaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

La comparación de los resultados farmacocinéticos en mujeres con CMM HER2-positivo de dos ensayos Fase II (BO15935 y M77004) y un ensayo Fase III (H0648g) en los cuales las pacientes fueron tratadas concomitantemente con Herzuma y paclitaxel y de dos ensayos Fase II en los cuales trastuzumab se

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administró en monoterapia (W016229 y MO16982), indica que las concentraciones séricas mínimas de trastuzumab individuales y la media variaron dentro y entre los ensayos, pero no hubo ningún efecto claro de la administración concomitante de paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab. La comparación de los datos farmacocinéticos de trastuzumab del ensayo M77004 en el que mujeres con CMM HER2-positivo fueron tratadas de forma concomitante con trastuzumab, paclitaxel y doxorubicina con los datos farmacocinéticos de trastuzumab de los estudios donde trastuzumab se administró en monoterapia (H0649g) o en combinación con antraciclina más ciclofosfamida o paclitaxel (ensayo H0648g), sugirieron que doxorubicina y paclitaxel no tienen efecto en la farmacocinética de trastuzumab.

Los datos farmacocinéticos del ensayo H4613g/GO01305 sugirieron que carboplatino no tuvo impacto en la farmacocinética de trastuzumab.

La administración concomitante de anastrozol no pareció que influyera en la farmacocinética de trastuzumab.

**Vía de administración:
Intravenosa (Infusión)**

La dosis de inicio de Herzuma se debe administrar como infusión intravenosa durante 90 minutos.

No administrar como pulso o bolo intravenoso. La infusión intravenosa de Herzuma debe ser administrada por un profesional sanitario entrenado en el manejo de anafilaxis y con un dispositivo de emergencia disponible. 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 o la disminución del ritmo de la infusión pueden ayudar a controlar estos síntomas. Puede reanudarse la infusión cuando los síntomas disminuyan.

Si la dosis de inicio es bien tolerada, las dosis siguientes pueden administrarse en infusión de 30 minutos.

Dosificación y Grupo etario:

Es obligatorio realizar el test para estudiar el HER2 antes de iniciar la terapia.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento con Herzuma únicamente debe iniciarse por un especialista con experiencia en la administración de quimioterapia citotóxica, y únicamente debe ser administrado por un profesional sanitario.

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 Herzuma (trastuzumab) y no Kadcyła (trastuzumab emtansina).

Posología

Cáncer de mama metastásico

Pauta cada 3 semanas

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

Pauta semanal

La dosis de inicio recomendada de Herzuma es de 4 mg/kg de peso. La dosis semanal de mantenimiento recomendada de Herzuma es de 2 mg /kg de peso, comenzando una semana después de la dosis de inicio.

Administración en combinación con paclitaxel o docetaxel

En los estudios pivotaes (H0648 g, M77001), el paclitaxel o el docetaxel fueron administrados el día siguiente tras la dosis de inicio de trastuzumab (para información acerca de las dosis, ver la ficha técnica 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 el estudio pivotal (BO16216) se administró trastuzumab junto con anastrozol desde el día 1. No hubo restricciones acerca del tiempo de administración de trastuzumab y anastrozol (para información acerca de la dosis, ver la ficha técnica de anastrozol o de otros inhibidores de la aromatasa).

Cáncer de mama temprana

Pauta semanal y cada 3 semanas

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la pauta cada tres semanas la dosis de inicio recomendada de Herzuma es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada de Herzuma es de 6 mg/kg de peso 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.

Cáncer gástrico metastásico

Pauta cada 3 semanas

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

Cáncer de mama y cancer gástrico

Duración del tratamiento

Los pacientes con CMM o CGM deben ser tratados con Herzuma hasta progresión de la enfermedad.

Los pacientes con CMT deben ser tratados con Herzuma durante 1 año o hasta recaída de la enfermedad, lo que ocurra primero; no se recomienda prolongar el tratamiento en CMT más de un año.

Reducción de dosis

Durante los ensayos clínicos no se efectuó ninguna reducción de dosis de Herzuma. Los pacientes pueden continuar la terapia durante los periodos reversibles de mielosupresión inducida por quimioterápicos, pero deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar posibles complicaciones debidas a la neutropenia durante estos periodos. Consulte la ficha técnica de paclitaxel, docetaxel o inhibidor de la aromatasas para información sobre cómo reducir o retrasar las administraciones de estos medicamentos.

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 Herzuma, a menos

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Dosis omitidas

Si al paciente no se le ha administrado alguna de las dosis de Herzuma y ha transcurrido una semana o menos, debe administrársele tan pronto como sea posible la dosis habitual de mantenimiento (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 6 mg/kg). No hay que esperar al siguiente ciclo. Las dosis de mantenimiento posteriores 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 Herzuma y ha transcurrido más de una semana, debe volver a administrársele la dosis inicial durante aproximadamente 90 minutos (régimen semanal: 4 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 8 mg/kg) tan pronto como sea posible. Las dosis de mantenimiento posteriores de Herzuma (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen 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.

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 Herzuma en la población pediátrica

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

Cada vial contiene 150 mg de Trastuzumab.

La solución reconstituida contiene 21 mg/mL de trastuzumab

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

En cuanto al inserto y la información para prescribir deben presentarse junto con la solicitud del registro sanitario ajustados a las indicaciones del presente concepto.

Una vez analizada la versión 2.0 del documento de PGR para el producto Herzuma®, se considera que cumple con los requerimientos de Invima.

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

3.2.3. HERZUMA® 440 mg POLVO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20152601
Radicado : 20181209602 / 20191092875
Fecha : 17/05/2019
Interesado : Mundipharma Colombia S.A.S

Composición:

Cada vial contiene 440 mg de Trastuzumab.

La solución reconstituida de Herzuma contiene 21 mg/ml de trastuzumab.

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir

Indicaciones:

Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico

Herzuma está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico (CMM) HER2 positivo.

- en monoterapia para el tratamiento de aquellos pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastásica. La

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(t) 2948700
www.invima.gov.co





quimioterapia previa debe haber incluido al menos una antraciclina y un taxano a menos que estos tratamientos no estén indicados en los pacientes. Los pacientes con receptores hormonales positivos también deben haber fracasado al tratamiento hormonal a menos que este no esté indicado.

- en combinación con paclitaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y en los cuales no esté indicado un tratamiento con antraciclinas.

- en combinación con docetaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica.

- en combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con CMM receptor hormonal positivo, que no hayan sido previamente tratadas con trastuzumab

Cáncer de mama temprana

Herzuma está indicado para el tratamiento de cáncer de mama temprana (CMT) en pacientes adultos con HER2 positivo: después de cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si procede)

- después de 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 seguido de tratamiento en adyuvancia con Herzuma para enfermedad localmente avanzada (incluyendo enfermedad inflamatoria) o tumores > 2 cm de diámetro.

Herzuma debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer de mama metastásico o cáncer de mama temprana, cuyos tumores sobreexpresen HER2 o tengan amplificación del gen HER2 determinados mediante un método exacto y validado.

Cáncer gástrico metastásico

Herzuma en combinación con capecitabina o 5-fluoracilo y cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o unión gastroesofágica metastásico, HER2-positivo, que no hayan recibido un tratamiento previo para metástasis.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Herzuma debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer gástrico metastásico (CGM), cuyos tumores sobreexpresen HER2, definida por IHQ2+ y confirmada por un resultado SISH o FISH o por un resultado IHQ3+. Se deben emplear métodos de valoración exactos y validados.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al trastuzumab, a las proteínas murinas o a alguno de los excipientes.

Disnea grave en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia suplementaria con oxígeno.

Precauciones y advertencias:

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar (o indicar) claramente el nombre comercial y el número de lote del medicamento administrado en la historia clínica del paciente.

La determinación de HER2 debe llevarse a cabo en un laboratorio especializado que pueda asegurar una adecuada validación de los procedimientos de prueba.

Actualmente no hay datos disponibles de ensayos clínicos sobre el retratamiento en pacientes que hayan sido previamente tratados con Herzuma como adyuvante.

Disfunción cardíaca

Consideraciones generales

Los pacientes tratados con Herzuma tienen un riesgo mayor de desarrollar ICC (New York Heart Association [NYHA] Clase II-IV) o disfunción cardíaca asintomática. Estos acontecimientos se han observado en pacientes tratados con trastuzumab en monoterapia o en combinación con paclitaxel o docetaxel, en particular tras quimioterapia con una antraciclina (doxorubicina o epirubicina). Estos pueden ser de moderados a graves y se han asociado a muerte. Además, se debe tener precaución cuando se traten pacientes con un mayor riesgo cardíaco, ej. hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias documentada, ICC, FEVI <55%, edad avanzada.

Todos los candidatos para el tratamiento con Herzuma, pero especialmente aquellos tratados previamente con antraciclina y ciclofosfamida (AC), deben ser sometidos a

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



examen cardíaco basal incluyendo historial y exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma y/o angiografía radioisotópica (MUGA) o resonancia magnética. La monitorización puede ayudar a identificar a pacientes que desarrollen disfunción cardíaca. Las evaluaciones cardíacas, realizadas antes de iniciar el tratamiento, se deben repetir cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras la interrupción del tratamiento hasta los 24 meses desde la última administración de Herzuma. Se debe efectuar una cuidadosa evaluación del beneficio-riesgo antes de decidir el tratamiento con Herzuma.

Trastuzumab puede persistir en el torrente circulatorio hasta 7 meses tras la finalización del tratamiento con Herzuma, en base al análisis farmacocinético poblacional de todos los datos disponibles. Tras la supresión de Herzuma, los pacientes que reciban antraciclinas pueden posiblemente tener un mayor riesgo de padecer disfunción cardíaca. Si fuera posible, el especialista debe evitar el tratamiento basado en antraciclinas hasta 7 meses tras finalizar el tratamiento con Herzuma. En caso de que se empleen antraciclinas, se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

Los pacientes que tras el cribado inicial presenten acontecimientos cardiovasculares, deberían ser sometidos a una evaluación cardiológica más formal. La función cardíaca debe ser monitorizada en todos los pacientes durante el tratamiento (p.ej. cada 12 semanas). La monitorización puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca. Los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca asintomática se pueden beneficiar al realizarles una monitorización más frecuente (p.ej. cada 6 - 8 semanas). Si los pacientes tienen una disminución continuada de la función ventricular izquierda, pero permanece asintomática, el especialista debe valorar la interrupción del tratamiento en caso que no se observe beneficio clínico con la terapia con Herzuma.

No se ha estudiado de forma prospectiva la seguridad tras continuar o reanudar el tratamiento con Herzuma en pacientes que presenten disfunción cardíaca. Si el porcentaje de FEVI desciende ≥ 10 puntos respecto al valor inicial Y la FEVI 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 se ha desarrollado una ICC sintomática, se debe considerar seriamente suspender el tratamiento con Herzuma, a menos que los beneficios para un paciente concreto sean considerados mayores que los riesgos. Todos estos pacientes deben ser remitidos para su evaluación por un cardiólogo y deben ser seguidos.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se desarrolla insuficiencia cardíaca sintomática durante la terapia con Herzuma, debe tratarse con los medicamentos habituales para la ICC. En la mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC o disfunción cardíaca asintomática en los ensayos pivotaes mejoraron con el estándar de tratamiento para la ICC, que incluía un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un bloqueante del receptor de angiotensina y un betabloqueante. La mayoría de los pacientes que presentaron síntomas cardíacos y una evidencia de beneficio clínico con el tratamiento con trastuzumab, continuaron el tratamiento sin presentar acontecimientos clínicos cardíacos adicionales.

Cáncer de mama metastático

No se debe administrar Herzuma y antraciclinas simultáneamente en combinación para el tratamiento de CMM.

Los pacientes con CMM a los que previamente se les haya administrado antraciclinas, tienen también riesgo de presentar disfunción cardíaca al ser tratados con Herzuma, aunque este riesgo es menor si se administra Herzuma y antraciclinas simultáneamente.

Cáncer de mama temprana

En los pacientes con CMT, se debe repetir una evaluación cardiológica, como la realizada al inicio, cada 3 meses durante el tratamiento, y cada 6 meses después de la interrupción del tratamiento, hasta 24 meses desde la última administración de Herzuma. En los pacientes que reciben quimioterapia con antraciclina se recomienda más seguimiento, y debe hacerse cada año hasta 5 años, desde la última administración, o más tiempo si se observa un descenso continuo de la FEVI.

Los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requiera tratamiento con medicamentos, antecedentes de ICC o existencia de ICC (NYHA Clase II-IV), FEVI < 55% otras miocardiopatías, arritmia cardíaca que requiera tratamiento con medicamentos, valvulopatía cardíaca clínicamente significativa, hipertensión mal controlada (hipertensión controlada con el medicamento estándar de elección) y con derrame pericárdico con compromiso hemodinámico fueron excluidos de los ensayos pivotaes de trastuzumab en adyuvancia y neoadyuvancia del cáncer de mama temprana y, por lo tanto, el tratamiento no se puede recomendar en estos pacientes.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento adyuvante

No se debe administrar Herzuma y antraciclinas simultáneamente en combinación para el tratamiento adyuvante.

En los pacientes con CMT se observó un aumento en la incidencia de acontecimientos cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando se administró trastuzumab tras la quimioterapia con antraciclina en comparación con la administración de un régimen sin antraciclinas de docetaxel y carboplatino.

Este aumento en la incidencia de acontecimientos cardíacos fue más marcado cuando trastuzumab se administró simultáneamente con taxanos, que cuando se administró de forma secuencial con taxanos.

Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los acontecimientos cardíacos sintomáticos se produjeron en los primeros 18 meses. En uno de los tres estudios pivotaes realizados, con una mediana de seguimiento disponible de 5,5 años (BCIRG006), se observó un aumento continuo de la tasa acumulada de acontecimientos cardíacos sintomáticos o FEVI, en los pacientes a los que se les administró trastuzumab simultáneamente con un taxano, después del tratamiento con antraciclinas; el aumento fue de hasta 2,37% en comparación con, aproximadamente, el 1% en los dos grupos de comparación (antraciclina y ciclofosfamida seguido de taxano y taxanos, carboplatino y trastuzumab).

Los factores de riesgo para los acontecimientos cardíacos identificados en cuatro grandes ensayos adyuvantes fueron pacientes de edad avanzada (> 50 años), baja FEVI basal (< 55%) antes o tras el comienzo del tratamiento con paclitaxel, descenso en la FEVI de 10-15 puntos, y tratamiento previo o concomitante con medicamentos antihipertensivos. En los pacientes que reciben trastuzumab tras la finalización de quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunciones cardíacas se asoció con una mayor dosis acumulada de antraciclinas administrada antes del comienzo con trastuzumab y un índice de masa corporal (IMC) >25 kg/m².

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En pacientes con CMT elegibles para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, Herzuma debe ser administrado simultáneamente con antraciclinas solo en pacientes no

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratados previamente con quimioterapia y solo con regímenes de antraciclinas a dosis bajas es decir, dosis máximas acumulativas de doxorubicina 180 mg/m² o epirubicina 360 mg/m².

Si los pacientes han sido tratados simultáneamente con un ciclo completo de dosis bajas de antraciclinas y Herzuma en el tratamiento de neoadyuvancia, después de la cirugía no se les debe administrar quimioterapia citotóxica. En otras situaciones, la decisión de si es necesaria quimioterapia adicional citotóxica se determina en base a factores individuales.

La experiencia de la administración simultánea de trastuzumab con regímenes de antraciclinas a dosis bajas se limita a un ensayo (MO16432).

En el ensayo pivotal MO16432, trastuzumab fue administrado simultáneamente con quimioterapia neoadyuvante que contenía tres ciclos de doxorubicina (dosis acumulativa de 180 mg/m²).

La incidencia de disfunción cardíaca sintomática fue 1,7 % en el grupo de trastuzumab.

La experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años de edad es limitada.

Reacciones asociadas a la infusión e hipersensibilidad

Se han notificado reacciones graves asociadas a la infusión con Herzuma las cuales incluyeron disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncoespasmo, taquiarritmia supraventricular, disminución de la saturación de oxígeno, anafilaxia, dificultad respiratoria, urticaria y angioedema. Se puede utilizar medicación previa para reducir el riesgo de aparición de estos acontecimientos. La mayoría de estas reacciones ocurren durante o dentro de las 2,5 horas siguientes al comienzo de la primera infusión. Si aparece una reacción a la infusión, se debe interrumpir o administrarse de forma más lenta y el paciente debe ser monitorizado hasta la resolución de todos los síntomas observados. Estos síntomas pueden ser tratados con un analgésico/antipirético como meperidina o paracetamol, o un antihistamínico como difenhidramina. La mayoría de los pacientes presentaron resolución de los síntomas y posteriormente recibieron infusiones adicionales de trastuzumab. Las reacciones graves se trataron satisfactoriamente con terapia de apoyo tal como oxígeno, beta-agonistas y corticoides. En raras ocasiones, estas reacciones se asocian a una trayectoria clínica que culmina con la muerte del paciente. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



avanzada y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de una reacción fatal a la infusión. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con Herzuma.

También se ha notificado una mejora inicial seguida de un deterioro clínico y reacciones tardías con un rápido deterioro clínico. Se han producido fallecimientos en horas y hasta una semana después de la infusión. En muy raras ocasiones, los pacientes han experimentado la aparición de síntomas relacionados con la infusión y síntomas pulmonares más de seis horas después del inicio de la infusión de trastuzumab. Los pacientes deben ser advertidos de la posibilidad de un inicio tardío y deben ser instruidos para contactar con su médico si aparecen estos síntomas.

Reacciones pulmonares

Durante el periodo de post-comercialización, se han comunicado reacciones pulmonares graves con el uso de trastuzumab. Estas reacciones han sido mortales en algunas ocasiones.

Adicionalmente, se han observado casos de enfermedad pulmonar intersticial incluyendo infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Los factores de riesgo asociados con la enfermedad pulmonar intersticial incluyen la terapia previa o concomitante con otras terapias anti-neoplásicas asociadas conocidas, tales como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Estas reacciones pueden darse como parte de una reacción relacionada con la infusión o aparecer tardíamente. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de reacciones pulmonares. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con Herzuma. Debe prestarse especial atención a las neumonitis, especialmente en pacientes tratados concomitantemente con taxanos.

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 reacciones adversas pulmonares.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$) y “frecuencia no conocida” (cuando la frecuencia no se puede estimar con los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

En la Tabla 1 siguiente 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 post-comercialización.

Todos los términos incluidos se basan en el porcentaje más alto observado en ensayos clínicos pivotaes.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas con trastuzumab intravenoso en monoterapia o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos pivotaes (N = 8.386) y en la postcomercialización.

Sistema de clasificación de órganos	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 superior	Frecuentes
	Infección Del tracto Urinario	Frecuentes
	Erisipela	Frecuentes
	Celulitis	Frecuentes
	Faringitis	Frecuentes
Sepsis	Poco frecuentes	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (Incluyendo quistes y pólipos)	Progresión de la neoplasia maligna	Frecuencia no conocida
	Progresión de la neoplasia	Frecuencia no conocida

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Netropenia febril	Muy frecuentes
	Anemia	Muy frecuentes
	Neutropenia	Muy frecuentes
	Disminución del recuento de células blancas/ leucopenia	Muy frecuentes
	Trombocitopenia	Muy frecuentes
	Hipotrombinemia	Frecuencia no conocida
	Trombocitopenia Inmune	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuentes
	+Reacción anafiláctica	Frecuencia no conocida
	+ Shock anafiláctico	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de peso / Pérdida de peso	Muy frecuentes
	Anorexia	Muy frecuentes
	Hiperpotasemia	Frecuencia no conocida
Trastornos Psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuentes
	Ansiedad	Frecuentes
	Depresión	Frecuentes
	Pensamiento anormal	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 conocida
Trastornos oculares	Conjuntivitis	Muy frecuentes
	Aumento del Lagrimeo	Muy frecuentes
	Sequedad ocular	Frecuentes
	Papiloedema	Frecuencia no conocida
	Hemorragia retinal	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	(1) Disminución de la presión	Muy frecuentes

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	sanguínea	
	(1) Aumento de la presión sanguínea	Muy frecuentes
	(1) Latido irregular del corazón	Muy frecuentes
	(1) Palpitaciones	Muy frecuentes
	(1) Aleteo cardíaco	Muy frecuentes
	Disminución de la fracción de eyección*	Muy frecuentes
	+Fallo Cardíaco (congestivo)	Frecuentes
	+(1) Taquiarritmia supraventricular	Frecuentes
	Cardiomiopatía	Frecuentes
	Derrame pericárdico	Poco frecuentes
	Shock cardiogénico	Frecuencia no conocida
	Pericarditis	Frecuencia no conocida
	Bradicardia	Frecuencia no conocida
	Ritmo de Galope	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	Sofocos	Muy frecuentes
	+(1) Hipotensión	Frecuentes
	Vasodilatación	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	+(1) Sibilancia	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 conocida
	+Dificultad respiratoria	Frecuencia no conocida
	+Infiltración pulmonar	Frecuencia no conocida
	+Edema pulmonar agudo	Frecuencia no conocida
	+Síndrome respiratorio agudo	Frecuencia no conocida
+Broncoespasmo	Frecuencia no conocida	

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	+Hipoxia	Frecuencia no conocida
	+Descenso en la saturación de oxígeno	Frecuencia no conocida
	Edema laríngeo	Frecuencia no conocida
	Ortopnea	Frecuencia no conocida
	Edema pulmonar	Frecuencia no conocida
	Enfermedad pulmonar intersticial	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuentes
	Vómitos	Muy frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes
	(1) Hinchazón labial	Muy frecuentes
	Dolor abdominal	Muy frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes
	Estreñimiento	Muy frecuentes
	Estomatitis	Muy frecuentes
	Pancreatitis	Frecuentes
	Hemorroides	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Seqüedad de boca	Frecuentes
	Lesión traumática hapatocelular	Frecuentes
	Hepatitis	Frecuentes
	Dolor con la palpación del hígado	Frecuentes
	Ictericia	Raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Fallo hepático	Frecuencia no conocida
	Eritema	Muy frecuentes
	Erupción	Muy frecuentes
	(1) Hinchazón de cara	Muy frecuentes
	Alopecia	Muy frecuentes
	Alteración de las uñas	Muy frecuentes
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Muy frecuentes
	Acné	Frecuentes
	Seqüedad de piel	Frecuentes
	Equimosis	Frecuentes
	Hiperhidrosis	Frecuentes
	Erupción macupapular	Frecuentes
	Prurito	Frecuentes
	Onicoclasia	Frecuentes
Dermatitis	Frecuentes	
Urticaria	Poco frecuentes	

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Angiodema	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy frecuentes
	(1) 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 conocida
	Glomerulopatía	Frecuencia no conocida
	Fallo renal	Frecuencia no conocida
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Oligohidramnios	Frecuencia no conocida
	Hipoplasia renal	Frecuencia no conocida
	Hipoplasia pulmonar	Frecuencia no conocida
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
	Fiebre	Muy frecuentes
	Inflamación de la mucosa	Muy frecuentes
	Edema periférico	Muy frecuentes
	Malestar	Frecuentes
Edema	Frecuentes	
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Confusión	Frecuentes

+ Indica reacciones adversas que han sido comunicados asociados a un desenlace de muerte.

(1) Indica reacciones adversas que han sido comunicados mayoritariamente asociados 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.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Disfunción cardíaca

Insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA Clase II-IV), es una reacción adversa frecuente asociada al uso de Herzuma y se ha asociado a fallecimientos. 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 del ventrículo en los pacientes tratados con trastuzumab.

En 3 ensayos clínicos pivotaes de trastuzumab adyuvante administrado en combinación con quimioterapia, la incidencia de alteración cardíaca grado 3/4 (concretamente Insuficiencia Cardíaca Congestiva sintomática) fue similar a la de los pacientes que recibieron quimioterapia sola (es decir, 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 regímenes 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 las 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 acontecimiento) 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 acontecimientos 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

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



paclitaxel comparado con 1 % - 4 % para paclitaxel solo. En monoterapia, la incidencia fue 6 % - 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 % - 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, es decir 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, erupción, 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 recogida 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

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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. Entre estas se incluyen pero no se limitan: 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 CMT, 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 [RpC]) 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.

Interacciones:

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

Efecto de trastuzumab en la farmacocinética de otros fármacos antineoplásicos

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los datos de farmacocinética de los ensayos BO15935 y M77004 en mujeres con CMM HER2- positivo sugirieron que la exposición a paclitaxel y doxorubicina (y sus principales metabolitos 6- α hidroxil-paclitaxel, OH-P, y doxorubicinol, DOL) no se alteraban por la presencia de trastuzumab (dosis de inicio de 8 mg/kg o 4 mg/kg i.v. seguidos de 6 mg/kg cada 3 semanas o 2 mg/kg i.v. cada semana, respectivamente). 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.

Los datos del ensayo JP16003, ensayo con un grupo único de trastuzumab (dosis de inicio de 4 mg/kg i.v. y 2 mg/kg i.v. cada semana) y docetaxel (60 mg/m² i.v.) en mujeres japonesas con CMM HER2- positivo, sugirieron que la administración concomitante de trastuzumab no afectaba a la farmacocinética de la dosis única de docetaxel. El estudio JP19959 era un subestudio del BO18255 (ToGA) realizado en mujeres y hombres japoneses con cáncer gástrico avanzado para estudiar la farmacocinética de capecitabina y cisplatino cuando se administran con o sin trastuzumab. Los resultados de este subestudio sugirieron que la exposición a los metabolitos bioactivos de capecitabina (por 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.

Los datos farmacocinéticos del ensayo H4613g/GO01305 en pacientes con cáncer HER2-positivo metastásico o localmente avanzado inoperable sugirieron que trastuzumab no tuvo impacto en la farmacocinética de carboplatino.

Efecto de los fármacos antineoplásicos en la farmacocinética de trastuzumab

En la comparación de las concentraciones séricas simuladas de trastuzumab después de Herzuma en monoterapia (inicio con 4 mg/kg i.v. y 2 mg/kg i.v. cada semana) y las concentraciones séricas observadas en mujeres japonesas con CMM HER2-positivo (ensayo JP16003), no se encontró evidencia de un efecto farmacocinético de la administración concomitante de docetaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La comparación de los resultados farmacocinéticos en mujeres con CMM HER2-positivo de dos ensayos Fase II (BO15935 y M77004) y un ensayo Fase III (H0648g) en los cuales las pacientes fueron tratadas concomitantemente con Herzuma y paclitaxel y de dos ensayos Fase II en los cuales trastuzumab se administró en monoterapia (W016229 y MO16982), indica que las concentraciones séricas mínimas de trastuzumab individuales y la media variaron dentro y entre los ensayos, pero no hubo ningún efecto claro de la administración concomitante de paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab. La comparación de los datos farmacocinéticos de trastuzumab del ensayo M77004 en el que mujeres con CMM HER2-positivo fueron tratadas de forma concomitante con trastuzumab, paclitaxel y doxorubicina con los datos farmacocinéticos de trastuzumab de los estudios donde trastuzumab se administró en monoterapia (H0649g) o en combinación con antraciclina más ciclofosfamida o paclitaxel (ensayo H0648g), sugirieron que doxorubicina y paclitaxel no tienen efecto en la farmacocinética de trastuzumab.

Los datos farmacocinéticos del ensayo H4613g/GO01305 sugirieron que carboplatino no tuvo impacto en la farmacocinética de trastuzumab.

La administración concomitante de anastrozol no pareció que influyera en la farmacocinética de trastuzumab.

Vía de administración:
Intravenosa (Infusión)

La dosis de inicio de Herzuma se debe administrar como infusión intravenosa durante 90 minutos.

No administrar como pulso o bolo intravenoso. La infusión intravenosa de Herzuma debe ser administrada por un profesional sanitario entrenado en el manejo de anafilaxis y con un dispositivo de emergencia disponible. 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 o la disminución del ritmo de la infusión pueden ayudar a controlar estos síntomas. Puede reanudarse la infusión cuando los síntomas disminuyan.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si la dosis de inicio es bien tolerada, las dosis siguientes pueden administrarse en infusión de 30 minutos.

Dosificación y Grupo etario:

Es obligatorio realizar el test para estudiar el HER2 antes de iniciar la terapia.

El tratamiento con Herzuma únicamente debe iniciarse por un especialista con experiencia en la administración de quimioterapia citotóxica, y únicamente debe ser administrado por un profesional sanitario.

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 Herzuma (trastuzumab) y no Kadcyly (trastuzumab emtansina).

Posología

Cáncer de mama metastásico

Pauta cada 3 semanas

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

Pauta semanal

La dosis de inicio recomendada de Herzuma es de 4 mg/kg de peso. La dosis semanal de mantenimiento recomendada de Herzuma es de 2 mg /kg de peso, comenzando una semana después de la dosis de inicio.

Administración en combinación con paclitaxel o docetaxel

En los estudios pivotaes (H0648 g, M77001), el paclitaxel o el docetaxel fueron administrados el día siguiente tras la dosis de inicio de trastuzumab (para información acerca de las dosis, ver la ficha técnica 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 el estudio pivotal (BO16216) se administró trastuzumab junto con anastrozol desde el día 1. No hubo restricciones acerca del tiempo de administración de trastuzumab y

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



anastrozol (para información acerca de la dosis, ver la ficha técnica de anastrozol o de otros inhibidores de la aromatasas).

Cáncer de mama temprana

Pauta semanal y cada 3 semanas

En la pauta cada tres semanas la dosis de inicio recomendada de Herzuma es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada de Herzuma es de 6 mg/kg de peso 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 metastásico

Pauta cada 3 semanas

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

Cáncer de mama y cancer gástrico

Duración del tratamiento

Los pacientes con CMM o CGM deben ser tratados con Herzuma hasta progresión de la enfermedad.

Los pacientes con CMT deben ser tratados con Herzuma durante 1 año o hasta recaída de la enfermedad, lo que ocurra primero; no se recomienda prolongar el tratamiento en CMT más de un año.

Reducción de dosis

Durante los ensayos clínicos no se efectuó ninguna reducción de dosis de Herzuma. Los pacientes pueden continuar la terapia durante los periodos reversibles de mielosupresión inducida por quimioterápicos, pero deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar posibles complicaciones debidas a la neutropenia durante estos periodos. Consulte la ficha técnica de paclitaxel, docetaxel o inhibidor de la

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aromatasa para información sobre cómo reducir o retrasar las administraciones de estos medicamentos.

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 Herzuma, 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.

Dosis omitidas

Si al paciente no se le ha administrado alguna de las dosis de Herzuma y ha transcurrido una semana o menos, debe administrársele tan pronto como sea posible la dosis habitual de mantenimiento (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 6 mg/kg). No hay que esperar al siguiente ciclo. Las dosis de mantenimiento posteriores 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 Herzuma y ha transcurrido más de una semana, debe volver a administrársele la dosis inicial durante aproximadamente 90 minutos (régimen semanal: 4 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 8 mg/kg) tan pronto como sea posible. Las dosis de mantenimiento posteriores de Herzuma (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen 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.

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 Herzuma en la población pediátrica

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019002208 emitido mediante Acta No. 18 de 2018, numeral 3.2.2.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión LM128905-LE001 allegado mediante radicado No. 20191092875
- Información para prescribir versión LM128905-LE001 allegado mediante radicado No. 20191092875

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en Acta No. 18 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene 440 mg de Trastuzumab.

La solución reconstituida de Herzuma contiene 21 mg/ml de trastuzumab.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir

Indicaciones:

Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico (CMM):

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

- **En monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico**

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- En combinación con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico
- En combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes con CMM con receptores hormonales.

Cáncer de mama precoz (CMP):

Trastuzumab está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama precoz (CMP) HER2- positivo:

- Después de la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y la radioterapia (si procede).
- Después de la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- En combinación con quimioterapia adyuvante con docetaxel y carboplatino.
- En combinación con quimioterapia neoadyuvante y tratamiento adyuvante con trastuzumab, en el cáncer de mama localmente avanzado, incluido el cáncer de mama inflamatorio, o en caso de tumores >2 cm de diámetro.

Cáncer gástrico avanzado:

Trastuzumab en combinación con capecitabina o con 5-fluorouracilo y un compuesto de platino por vía intravenosa (I.V.) está indicado en pacientes con adenocarcinoma avanzado de estómago o de la unión gastroesofágica HER2-positivo que no han recibido previamente tratamiento antineoplásico de la enfermedad metastásica.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al trastuzumab, a las proteínas murinas o a alguno de los excipientes.

Disnea grave en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia suplementaria con oxígeno.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar (o indicar) claramente el nombre comercial y el número de lote del medicamento administrado en la historia clínica del paciente.

La determinación de HER2 debe llevarse a cabo en un laboratorio especializado que pueda asegurar una adecuada validación de los procedimientos de prueba.

Actualmente no hay datos disponibles de ensayos clínicos sobre el retratamiento en pacientes que hayan sido previamente tratados con Herzuma como adyuvante.

Disfunción cardíaca

Consideraciones generales

Los pacientes tratados con Herzuma tienen un riesgo mayor de desarrollar ICC (New York Heart Association [NYHA] Clase II-IV) o disfunción cardíaca asintomática. Estos acontecimientos se han observado en pacientes tratados con trastuzumab en monoterapia o en combinación con paclitaxel o docetaxel, en particular tras quimioterapia con una antraciclina (doxorubicina o epirubicina). Estos pueden ser de moderados a graves y se han asociado a muerte. Además, se debe tener precaución cuando se traten pacientes con un mayor riesgo cardíaco, ej. hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias documentada, ICC, FEVI <55%, edad avanzada.

Todos los candidatos para el tratamiento con Herzuma, pero especialmente aquellos tratados previamente con antraciclina y ciclofosfamida (AC), deben ser sometidos a examen cardíaco basal incluyendo historial y exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma y/o angiografía radioisotópica (MUGA) o resonancia magnética. La monitorización puede ayudar a identificar a pacientes que desarrollen disfunción cardíaca. Las evaluaciones cardíacas, realizadas antes de iniciar el tratamiento, se deben repetir cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras la interrupción del tratamiento hasta los 24 meses desde la última administración de Herzuma. Se debe efectuar una cuidadosa evaluación del beneficio-riesgo antes de decidir el tratamiento con Herzuma.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastuzumab puede persistir en el torrente circulatorio hasta 7 meses tras la finalización del tratamiento con Herzuma, en base al análisis farmacocinético poblacional de todos los datos disponibles. Tras la supresión de Herzuma, los pacientes que reciban antraciclinas pueden posiblemente tener un mayor riesgo de padecer disfunción cardíaca. Si fuera posible, el especialista debe evitar el tratamiento basado en antraciclinas hasta 7 meses tras finalizar el tratamiento con Herzuma. En caso de que se empleen antraciclinas, se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

Los pacientes que tras el cribado inicial presenten acontecimientos cardiovasculares, deberían ser sometidos a una evaluación cardiológica más formal. La función cardíaca debe ser monitorizada en todos los pacientes durante el tratamiento (p.ej. cada 12 semanas). La monitorización puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca. Los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca asintomática se pueden beneficiar al realizarles una monitorización más frecuente (p.ej. cada 6 - 8 semanas). Si los pacientes tienen una disminución continuada de la función ventricular izquierda, pero permanece asintomática, el especialista debe valorar la interrupción del tratamiento en caso que no se observe beneficio clínico con la terapia con Herzuma.

No se ha estudiado de forma prospectiva la seguridad tras continuar o reanudar el tratamiento con Herzuma en pacientes que presenten disfunción cardíaca. Si el porcentaje de FEVI desciende ≥ 10 puntos respecto al valor inicial Y la FEVI 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 se ha desarrollado una ICC sintomática, se debe considerar seriamente suspender el tratamiento con Herzuma, a menos que los beneficios para un paciente concreto sean considerados mayores que los riesgos. Todos estos pacientes deben ser remitidos para su evaluación por un cardiólogo y deben ser seguidos.

Si se desarrolla insuficiencia cardíaca sintomática durante la terapia con Herzuma, debe tratarse con los medicamentos habituales para la ICC. En la mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC o disfunción cardíaca asintomática en los ensayos pivotaes mejoraron con el estándar de tratamiento para la ICC, que incluía un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(IECA) o un bloqueante del receptor de angiotensina y un betabloqueante. La mayoría de los pacientes que presentaron síntomas cardíacos y una evidencia de beneficio clínico con el tratamiento con trastuzumab, continuaron el tratamiento sin presentar acontecimientos clínicos cardíacos adicionales.

Cáncer de mama metastático

No se debe administrar Herzuma y antraciclinas simultáneamente en combinación para el tratamiento de CMM.

Los pacientes con CMM a los que previamente se les haya administrado antraciclinas, tienen también riesgo de presentar disfunción cardíaca al ser tratados con Herzuma, aunque este riesgo es menor si se administra Herzuma y antraciclinas simultáneamente.

Cáncer de mama temprana

En los pacientes con CMT, se debe repetir una evaluación cardiológica, como la realizada al inicio, cada 3 meses durante el tratamiento, y cada 6 meses después de la interrupción del tratamiento, hasta 24 meses desde la última administración de Herzuma. En los pacientes que reciben quimioterapia con antraciclina se recomienda más seguimiento, y debe hacerse cada año hasta 5 años, desde la última administración, o más tiempo si se observa un descenso continuo de la FEVI.

Los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requiera tratamiento con medicamentos, antecedentes de ICC o existencia de ICC (NYHA Clase II-IV), FEVI < 55% otras miocardiopatías, arritmia cardíaca que requiera tratamiento con medicamentos, valvulopatía cardíaca clínicamente significativa, hipertensión mal controlada (hipertensión controlada con el medicamento estándar de elección) y con derrame pericárdico con compromiso hemodinámico fueron excluidos de los ensayos pivotaes de trastuzumab en adyuvancia y neoadyuvancia del cáncer de mama temprana y, por lo tanto, el tratamiento no se puede recomendar en estos pacientes.

Tratamiento adyuvante

No se debe administrar Herzuma y antraciclinas simultáneamente en combinación para el tratamiento adyuvante.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los pacientes con CMT se observó un aumento en la incidencia de acontecimientos cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando se administró trastuzumab tras la quimioterapia con antraciclina en comparación con la administración de un régimen sin antraciclinas de docetaxel y carboplatino.

Este aumento en la incidencia de acontecimientos cardíacos fue más marcado cuando trastuzumab se administró simultáneamente con taxanos, que cuando se administró de forma secuencial con taxanos.

Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los acontecimientos cardíacos sintomáticos se produjeron en los primeros 18 meses. En uno de los tres estudios pivotaes realizados, con una mediana de seguimiento disponible de 5,5 años (BCIRG006), se observó un aumento continuo de la tasa acumulada de acontecimientos cardíacos sintomáticos o FEVI, en los pacientes a los que se les administró trastuzumab simultáneamente con un taxano, después del tratamiento con antraciclinas; el aumento fue de hasta 2,37% en comparación con, aproximadamente, el 1% en los dos grupos de comparación (antraciclina y ciclofosfamida seguido de taxano y taxanos, carboplatino y trastuzumab).

Los factores de riesgo para los acontecimientos cardíacos identificados en cuatro grandes ensayos adyuvantes fueron pacientes de edad avanzada (> 50 años), baja FEVI basal (< 55%) antes o tras el comienzo del tratamiento con paclitaxel, descenso en la FEVI de 10-15 puntos, y tratamiento previo o concomitante con medicamentos antihipertensivos. En los pacientes que reciben trastuzumab tras la finalización de quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunciones cardíacas se asoció con una mayor dosis acumulada de antraciclinas administrada antes del comienzo con trastuzumab y un índice de masa corporal (IMC) >25 kg/m².

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En pacientes con CMT elegibles para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, Herxuma debe ser administrado simultáneamente con antraciclinas solo en pacientes no tratados previamente con quimioterapia y solo con regímenes de antraciclinas a dosis bajas es decir, dosis máximas acumulativas de doxorubicina 180 mg/m² o epirubicina 360 mg/m².

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si los pacientes han sido tratados simultáneamente con un ciclo completo de dosis bajas de antraciclinas y Herzuma en el tratamiento de neoadyuvancia, después de la cirugía no se les debe administrar quimioterapia citotóxica. En otras situaciones, la decisión de si es necesaria quimioterapia adicional citotóxica se determina en base a factores individuales.

La experiencia de la administración simultánea de trastuzumab con regímenes de antraciclinas a dosis bajas se limita a un ensayo (MO16432).

En el ensayo pivotal MO16432, trastuzumab fue administrado simultáneamente con quimioterapia neoadyuvante que contenía tres ciclos de doxorubicina (dosis acumulativa de 180 mg/m²).

La incidencia de disfunción cardíaca sintomática fue 1,7 % en el grupo de trastuzumab.

La experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años de edad es limitada.

Reacciones asociadas a la infusión e hipersensibilidad

Se han notificado reacciones graves asociadas a la infusión con Herzuma las cuales incluyeron disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncoespasmo, taquiarritmia supraventricular, disminución de la saturación de oxígeno, anafilaxia, dificultad respiratoria, urticaria y angioedema. Se puede utilizar medicación previa para reducir el riesgo de aparición de estos acontecimientos. La mayoría de estas reacciones ocurren durante o dentro de las 2,5 horas siguientes al comienzo de la primera infusión. Si aparece una reacción a la infusión, se debe interrumpir o administrarse de forma más lenta y el paciente debe ser monitorizado hasta la resolución de todos los síntomas observados. Estos síntomas pueden ser tratados con un analgésico/antipirético como meperidina o paracetamol, o un antihistamínico como difenhidramina. La mayoría de los pacientes presentaron resolución de los síntomas y posteriormente recibieron infusiones adicionales de trastuzumab. Las reacciones graves se trataron satisfactoriamente con terapia de apoyo tal como oxígeno, beta-agonistas y corticoides. En raras ocasiones, estas reacciones se asocian a una trayectoria clínica que culmina con la muerte del paciente. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de una reacción fatal a la infusión. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con Herzuma.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



También se ha notificado una mejora inicial seguida de un deterioro clínico y reacciones tardías con un rápido deterioro clínico. Se han producido fallecimientos en horas y hasta una semana después de la infusión. En muy raras ocasiones, los pacientes han experimentado la aparición de síntomas relacionados con la infusión y síntomas pulmonares más de seis horas después del inicio de la infusión de trastuzumab. Los pacientes deben ser advertidos de la posibilidad de un inicio tardío y deben ser instruidos para contactar con su médico si aparecen estos síntomas.

Reacciones pulmonares

Durante el periodo de post-comercialización, se han comunicado reacciones pulmonares graves con el uso de trastuzumab. Estas reacciones han sido mortales en algunas ocasiones.

Adicionalmente, se han observado casos de enfermedad pulmonar intersticial incluyendo infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Los factores de riesgo asociados con la enfermedad pulmonar intersticial incluyen la terapia previa o concomitante con otras terapias anti-neoplásicas asociadas conocidas, tales como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Estas reacciones pueden darse como parte de una reacción relacionada con la infusión o aparecer tardíamente. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de reacciones pulmonares. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con Herxuma. Debe prestarse especial atención a las neumonitis, especialmente en pacientes tratados concomitantemente con taxanos.

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 reacciones adversas pulmonares.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$) y “frecuencia no conocida” (cuando la frecuencia no se puede estimar con los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

En la Tabla 1 siguiente 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 post-comercialización.

Todos los términos incluidos se basan en el porcentaje más alto observado en ensayos clínicos pivotaes.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas con trastuzumab intravenoso en monoterapia o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos pivotaes (N = 8.386) y en la postcomercialización.

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infeción	Muy frecuentes
	Nasofaringitis	Muy frecuentes
	Sepsis neutropénica	Frecuentes
	Cistitis	Frecuentes
	Herpes Zoster	Frecuentes
	Gripe	Frecuentes
	Sinusitis	Frecuentes
	Infeción Cutánea	Frecuentes
	Rinitis	Frecuentes
	Infeción del Tracto respiratorio superior	Frecuentes
	Infeción Del tracto Uriniario	Frecuentes
	Erisipela	Frecuentes
	Celulitis	Frecuentes
	Faringitis	Frecuentes
	Sepsis	Poco frecuentes
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (Incluyendo quistes y	Progresión de la neoplasia maligna	Frecuencia no conocida

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pólipos)	Progresión de la neoplasia	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Netropenia febril	Muy frecuentes
	Anemia	Muy frecuentes
	Neutropenia	Muy frecuentes
	Disminución del recuento de células blancas/ leucopenia	Muy frecuentes
	Trombocitopenia	Muy frecuentes
	Hipotrombinemia	Frecuencia no conocida
	Trombocitopenia Inmune	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuentes
	+Reacción anafiláctica	Frecuencia no conocida
	+ Shock anafiláctico	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de peso / Pérdida de peso	Muy frecuentes
	Anorexia	Muy frecuentes
	Hiperpotasemia	Frecuencia no conocida
Trastornos Psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuentes
	Ansiedad	Frecuentes
	Depresión	Frecuentes
	Pensamiento anormal	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 conocida	
Trastornos oculares	Conjuntivitis	Muy frecuentes
	Aumento del Lagrimeo	Muy frecuentes
	Sequedad ocular	Frecuentes
	Papiloedema	Frecuencia no conocida
	Hemorragia retinal	Frecuencia no conocida

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del oído y del laberinto	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 eyección*	Muy frecuentes
	+Fallo Cardiaco (congestivo)	Frecuentes
	+(1) Taquiarritmia supraventricular	Frecuentes
	Cardiomiopatía	Frecuentes
	Derrame pericárdico	Poco frecuentes
	Shock cardiogénico	Frecuencia no conocida
	Pericarditis	Frecuencia no conocida
	Bradicardia	Frecuencia no conocida
	Ritmo de Galope	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	Sofocos	Muy frecuentes
	+(1) Hipotensión	Frecuentes
	Vasodilatación	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	+(1) Sibilancia	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 conocida
	+Dificultad respiratoria	Frecuencia no conocida
	+Infiltración pulmonar	Frecuencia no conocida
+Edema pulmonar agudo	Frecuencia no	

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		conocida
	+Síndrome respiratorio agudo	Frecuencia no conocida
	+Broncoespasmo	Frecuencia no conocida
	+Hipoxia	Frecuencia no conocida
	+Descenso en la saturación de oxígeno	Frecuencia no conocida
	Edema laríngeo	Frecuencia no conocida
	Ortopnea	Frecuencia no conocida
	Edema pulmonar	Frecuencia no conocida
	Enfermedad pulmonar intersticial	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuentes
	Vómitos	Muy frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes
	(1) Hinchazón labial	Muy frecuentes
	Dolor abdominal	Muy frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes
	Estreñimiento	Muy frecuentes
	Estomatitis	Muy frecuentes
	Pancreatitis	Frecuentes
	Hemorroides	Frecuentes
	Sequedad de boca	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Lesión traumática hapatocelular	Frecuentes
	Hepatitis	Frecuentes
	Dolor con la palpación del hígado	Frecuentes
	Ictericia	Raras
	Fallo hepático	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Muy frecuentes
	Erupción	Muy frecuentes
	(1) Hinchazón de cara	Muy frecuentes
	Alopecia	Muy frecuentes
	Alteración de las uñas	Muy frecuentes
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Muy frecuentes
	Acné	Frecuentes
	Sequedad de piel	Frecuentes
Equimosis	Frecuentes	

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Hiperhidrosis	Frecuentes
	Erupción macupapular	Frecuentes
	Prurito	Frecuentes
	Onicoclasia	Frecuentes
	Dermatitis	Frecuentes
	Urticaria	Poco frecuentes
	Angiodema	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy frecuentes
	(1) 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 conocida
	Glomerulofropatía	Frecuencia no conocida
	Fallo renal	Frecuencia no conocida
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Oligohidramnios	Frecuencia no conocida
	Hipoplasia renal	Frecuencia no conocida
	Hipoplasia pulmonar	Frecuencia no conocida
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
	Fiebre	Muy frecuentes
	Inflamación de la mucosa	Muy frecuentes
	Edema periférico	Muy frecuentes
	Malestar	Frecuentes

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Edema	Frecuentes
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Confusión	Frecuentes

+ Indica reacciones adversas que han sido comunicados asociados a un desenlace de muerte.
 (1) Indica reacciones adversas que han sido comunicados mayoritariamente asociados 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

Insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA Clase II-IV), es una reacción adversa frecuente asociada al uso de Herzuma y se ha asociado a fallecimientos. 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 del ventrículo en los pacientes tratados con trastuzumab.

En 3 ensayos clínicos pivotaes de trastuzumab adyuvante administrado en combinación con quimioterapia, la incidencia de alteración cardíaca grado 3/4 (concretamente Insuficiencia Cardíaca Congestiva sintomática) fue similar a la de los pacientes que recibieron quimioterapia sola (es decir, 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 regímenes 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 las 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%.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La reversibilidad de la ICC grave (definida como una secuencia de al menos dos valores consecutivos de FEVI ≥ 50 % después de un acontecimiento) 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 acontecimientos 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 % - 4 % para paclitaxel solo. En monoterapia, la incidencia fue 6 % - 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 % - 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, es decir 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, erupción, 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 recogida de datos, y si trastuzumab fue administrado simultáneamente con quimioterapia o como monoterapia.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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. Entre estas se incluyen pero no se limitan: 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 CMT, 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 [RpC]) 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.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Interacciones:

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

Efecto de trastuzumab en la farmacocinética de otros fármacos antineoplásicos

Los datos de farmacocinética de los ensayos BO15935 y M77004 en mujeres con CMM HER2- positivo sugirieron que la exposición a paclitaxel y doxorubicina (y sus principales metabolitos 6- α hidroxil-paclitaxel, OH-P, y doxorubicinol, DOL) no se alteraban por la presencia de trastuzumab (dosis de inicio de 8 mg/kg o 4 mg/kg i.v. seguidos de 6 mg/kg cada 3 semanas o 2 mg/kg i.v. cada semana, respectivamente).

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.

Los datos del ensayo JP16003, ensayo con un grupo único de trastuzumab (dosis de inicio de 4 mg/kg i.v. y 2 mg/kg i.v. cada semana) y docetaxel (60 mg/m² i.v.) en mujeres japonesas con CMM HER2- positivo, sugirieron que la administración concomitante de trastuzumab no afectaba a la farmacocinética de la dosis única de docetaxel. El estudio JP19959 era un subestudio del BO18255 (ToGA) realizado en mujeres y hombres japoneses con cáncer gástrico avanzado para estudiar la farmacocinética de capecitabina y cisplatino cuando se administran con o sin trastuzumab. Los resultados de este subestudio sugirieron que la exposición a los metabolitos bioactivos de capecitabina (por 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.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Los datos farmacocinéticos del ensayo H4613g/GO01305 en pacientes con cáncer HER2-positivo metastásico o localmente avanzado inoperable sugirieron que trastuzumab no tuvo impacto en la farmacocinética de carboplatino.

Efecto de los fármacos antineoplásicos en la farmacocinética de trastuzumab

En la comparación de las concentraciones séricas simuladas de trastuzumab después de Herzuma en monoterapia (inicio con 4 mg/kg i.v. y 2 mg/kg i.v. cada semana) y las concentraciones séricas observadas en mujeres japonesas con CMM HER2-positivo (ensayo JP16003), no se encontró evidencia de un efecto farmacocinético de la administración concomitante de docetaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

La comparación de los resultados farmacocinéticos en mujeres con CMM HER2-positivo de dos ensayos Fase II (BO15935 y M77004) y un ensayo Fase III (H0648g) en los cuales las pacientes fueron tratadas concomitantemente con Herzuma y paclitaxel y de dos ensayos Fase II en los cuales trastuzumab se administró en monoterapia (W016229 y MO16982), indica que las concentraciones séricas mínimas de trastuzumab individuales y la media variaron dentro y entre los ensayos, pero no hubo ningún efecto claro de la administración concomitante de paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab. La comparación de los datos farmacocinéticos de trastuzumab del ensayo M77004 en el que mujeres con CMM HER2-positivo fueron tratadas de forma concomitante con trastuzumab, paclitaxel y doxorubicina con los datos farmacocinéticos de trastuzumab de los estudios donde trastuzumab se administró en monoterapia (H0649g) o en combinación con antraciclina más ciclofosfamida o paclitaxel (ensayo H0648g), sugirieron que doxorubicina y paclitaxel no tienen efecto en la farmacocinética de trastuzumab.

Los datos farmacocinéticos del ensayo H4613g/GO01305 sugirieron que carboplatino no tuvo impacto en la farmacocinética de trastuzumab.

La administración concomitante de anastrozol no pareció que influyera en la farmacocinética de trastuzumab.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Vía de administración:
Intravenosa (Infusión)**

La dosis de inicio de Herzuma se debe administrar como infusión intravenosa durante 90 minutos.

No administrar como pulso o bolo intravenoso. La infusión intravenosa de Herzuma debe ser administrada por un profesional sanitario entrenado en el manejo de anafilaxis y con un dispositivo de emergencia disponible. 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 o la disminución del ritmo de la infusión pueden ayudar a controlar estos síntomas. Puede reanudarse la infusión cuando los síntomas disminuyan.

Si la dosis de inicio es bien tolerada, las dosis siguientes pueden administrarse en infusión de 30 minutos.

Dosificación y Grupo etario:

Es obligatorio realizar el test para estudiar el HER2 antes de iniciar la terapia.

El tratamiento con Herzuma únicamente debe iniciarse por un especialista con experiencia en la administración de quimioterapia citotóxica, y únicamente debe ser administrado por un profesional sanitario.

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 Herzuma (trastuzumab) y no Kadcylla (trastuzumab emtansina).

Posología

Cáncer de mama metastásico

Pauta cada 3 semanas

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

Pauta semanal

La dosis de inicio recomendada de Herzuma es de 4 mg/kg de peso. La dosis semanal de mantenimiento recomendada de Herzuma es de 2 mg /kg de peso, comenzando una semana después de la dosis de inicio.

Administración en combinación con paclitaxel o docetaxel

En los estudios pivotaes (H0648 g, M77001), el paclitaxel o el docetaxel fueron administrados el díasiguiente tras la dosis de inicio de trastuzumab (para información acerca de las dosis, ver la ficha técnica 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 el estudio pivotal (BO16216) se administró trastuzumab junto con anastrozol desde el día 1. No hubo restricciones acerca del tiempo de administración de trastuzumab y anastrozol (para información acerca de la dosis, ver la ficha técnica de anastrozol o de otros inhibidores de la aromatasa).

Cáncer de mama temprana

Pauta semanal y cada 3 semanas

En la pauta cada tres semanas la dosis de inicio recomendada de Herzuma es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada de Herzuma es de 6 mg/kg de peso 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 metastásico

Pauta cada 3 semanas

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

Cáncer de mama y cancer gástrico

Duración del tratamiento

Los pacientes con CMM o CGM deben ser tratados con Herzuma hasta progresión de la enfermedad.

Los pacientes con CMT deben ser tratados con Herzuma durante 1 año o hasta recaída de la enfermedad, lo que ocurra primero; no se recomienda prolongar el tratamiento en CMT más de un año.

Reducción de dosis

Durante los ensayos clínicos no se efectuó ninguna reducción de dosis de Herzuma. Los pacientes pueden continuar la terapia durante los periodos reversibles de mielosupresión inducida por quimioterápicos, pero deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar posibles complicaciones debidas a la neutropenia durante estos periodos. Consulte la ficha técnica de paclitaxel, docetaxel o inhibidor de la aromataasa para información sobre cómo reducir o retrasar las administraciones de estos medicamentos.

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 Herzuma, 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.

Dosis omitidas

Si al paciente no se le ha administrado alguna de las dosis de Herzuma y ha transcurrido una semana o menos, debe administrársele tan pronto como sea posible la dosis habitual de mantenimiento (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 6 mg/kg). No hay que esperar al siguiente ciclo. Las dosis de mantenimiento posteriores se deben administrar 7 días o 21 días después, de

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 Herzuma y ha transcurrido más de una semana, debe volver a administrársele la dosis inicial durante aproximadamente 90 minutos (régimen semanal: 4 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 8 mg/kg) tan pronto como sea posible. Las dosis de mantenimiento posteriores de Herzuma (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen 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.

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 Herzuma en la población pediátrica

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

Cada vial contiene 440 mg de Trastuzumab.

La solución reconstituida de Herzuma contiene 21 mg/ml de trastuzumab.

En cuanto al inserto y la información para prescribir deben presentarse junto con la solicitud del registro sanitario ajustados a las indicaciones del presente concepto.

Una vez analizada la versión 2.0 del documento de PGR para el producto Herzuma®, se considera que cumple con los requerimientos de Invima.

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

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.2.4. FIBRYGA

Expediente : 20150730
Radicado : 20181181465 / 20191057444 / 20191075355
Fecha : 24/04/2019
Interesado : Biospifar S.A

Composición:

Cada vial de 50mL contiene 1 g de fibrinógeno humano

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

- Afibrinogenemia, hipofibrinogenemia o disfibrinogenemia congénitas en pacientes con sangrados espontáneos o hemorragias ocasionadas por una lesión.
- Como terapia complementaria para el manejo de hemorragias graves descontroladas en situaciones de hipofibrinogenemia adquirida
- Tratamiento de la hemorragia y profilaxis peroperatoria en pacientes con hipo o afibrinogenemia. Congénita con tendencia a la hemorragia

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Tromboembolismo

Existe el riesgo de trombosis cuando los pacientes con deficiencia congénita son tratados con fibrinógeno humano, especialmente con dosis altas o dosis repetidas. Los pacientes a los que se les administra fibrinógeno humano deben ser observados de cerca en busca de signos o síntomas de trombosis.

En pacientes con antecedentes de cardiopatía coronaria o infarto de miocardio, en pacientes con enfermedad hepática, en pacientes postoperatorios o perioperatorios, en recién nacidos o en pacientes con riesgo de eventos tromboembólicos o

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



coagulación intravascular diseminada, el beneficio potencial del tratamiento con el fibrinógeno plasmático humano debe ponderarse frente al riesgo de complicaciones tromboembólicas. También se debe llevar a cabo una vigilancia estrecha y cuidadosa.

Reacciones de tipo alérgico o anafiláctico

Si se producen reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico, la inyección/infusión debe detenerse inmediatamente. En caso de shock anafiláctico, el tratamiento médico estándar para shock debe ser implementado.

Nivel de Sodio

Fibryga contiene hasta 132 mg (5,8 mmol) de sodio por botella. Esto se correlaciona con 9,2 mg (0,4 mmol) de sodio por kg de peso corporal del paciente si se aplica una dosis inicial de 70 mg /kg de peso corporal. Para ser tomado en consideración por los pacientes en una dieta controlada del sodio.

Seguridad contra Virus

Las medidas estándar para prevenir las infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, el cribado de donaciones individuales y grupos de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación / eliminación de virus. A pesar de ello, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran eficaces para virus envueltos tales como HIV, HBV y HCV, y para el virus no envuelto HAV. Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado frente a virus no envueltos como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para mujeres embarazadas (infección fetal) y para individuos con inmunodeficiencia o eritropoyesis.

Incrementada (por ejemplo, anemia hemolítica).

Se debe considerar la vacunación apropiada (hepatitis A y B) en pacientes que reciben regularmente o repetidamente productos derivados del plasma humano.



Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Fibryga 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.

Inmunogenicidad

En el caso de la terapia de reemplazo con factores de coagulación en otras deficiencias congénitas, se han observado reacciones de anticuerpos, pero actualmente no hay datos con concentrado de fibrinógeno.

Reacciones adversas:

No hay datos sólidos sobre la frecuencia de las reacciones adversas de los ensayos clínicos con este producto.

En estudios clínicos, se han descrito las siguientes reacciones adversas: pirexia leve, notificada de un paciente, y erupción de fármacos, en forma de reacción cutánea leve de picazón y enrojecimiento después de la administración del producto, también se informó de un paciente.

Interacciones:

No se conocen interacciones de los productos de fibrinógeno humano con otros medicamentos.

Vía de administración:

Método de administración

Infusión intravenosa o inyección.

Fibryga debe administrarse lentamente por vía intravenosa a una velocidad máxima recomendada de 5 ml por minuto.

Dosificación y Grupo etario:

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad del trastorno, la localización y extensión de la hemorragia y el estado clínico del paciente.

El nivel de fibrinógeno (funcional) debe determinarse para calcular la dosificación individual y la cantidad y frecuencia de administración deben determinarse en base al paciente individual mediante la medición regular del nivel de fibrinógeno en el plasma y la monitorización continua del estado clínico del paciente y de otras terapias de reemplazo utilizadas.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El nivel normal de fibrinógeno plasmático está en el intervalo de 1,5-4,5 g/l. El nivel crítico de fibrinógeno plasmático por debajo del cual pueden ocurrir hemorragias es de aproximadamente 0.5– 1.0 g/l.

En caso de intervención quirúrgica mayor, es esencial un control preciso de la terapia de reemplazo mediante ensayos de coagulación.

1. Profilaxis en pacientes con hipo o afibrinogenemia congénita y tendencia conocida de hemorragia.

Para prevenir el sangrado excesivo durante los procedimientos quirúrgicos, se recomienda el tratamiento profiláctico para elevar los niveles de fibrinógeno a 1 g/l y mantener el fibrinógeno a este nivel hasta que se asegure la hemostasia y por encima de 0,5 g/l hasta que se complete la cicatrización de la herida.

En el caso de un procedimiento quirúrgico o tratamiento de un episodio de hemorragia, la dosis debe calcularse como sigue:

Dosis (mg/kg de peso corporal) = [Nivel objetivo (g/L) – nivel medido (g/L)] / 0.018 (g/L por mg/kg de peso corporal)

La posología posterior (dosis y frecuencia de las inyecciones) debe adaptarse en función del estado clínico del paciente y de los resultados de laboratorio.

La semivida biológica del fibrinógeno es de 3 a 4 días. Por lo tanto, en ausencia de consumo, no se requiere habitualmente tratamiento repetido con fibrinógeno humano. Dada la acumulación que se produce en caso de administración repetida para un uso profiláctico, la dosis y la frecuencia deben determinarse de acuerdo con las metas terapéuticas del médico para un paciente dado.

Posología en poblaciones específicas

Pacientes Pediátricos

Los datos actualmente disponibles se describen en la sección 4.8. y 5.1. pero no se puede recomendar una posología en niños.

Pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos de Fibryga no incluyeron pacientes de 65 años o más para proporcionar evidencia concluyente de si responden de manera diferente que los pacientes más jóvenes.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2. Tratamiento del sangrado

Sangrado en pacientes con hipo o afibrinogenemia congénita

El sangrado debe tratarse para lograr un nivel plasmático de fibrinógeno objetivo recomendado de 1 g/l. Este nivel debe mantenerse hasta que se asegure la hemostasia.

Condición de venta:

Uso Institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019002445 emitido mediante Acta No. 17 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181181465
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181181465

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 17 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.1., 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: Indicado para el tratamiento de episodios de sangrado agudo y profilaxis perioperatoria en pacientes adolescentes y adultos con afibrinogenemia o hipofibrinogenemia congénitas.

Composición:

Cada vial de 50mL contiene 1 g de fibrinógeno humano

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

Tromboembolismo

Existe el riesgo de trombosis cuando los pacientes con deficiencia congénita son tratados con fibrinógeno humano, especialmente con dosis altas o dosis repetidas. Los pacientes a los que se les administra fibrinógeno humano deben ser observados de cerca en busca de signos o síntomas de trombosis.

En pacientes con antecedentes de cardiopatía coronaria o infarto de miocardio, en pacientes con enfermedad hepática, en pacientes postoperatorios o perioperatorios, en recién nacidos o en pacientes con riesgo de eventos tromboembólicos o coagulación intravascular diseminada, el beneficio potencial del tratamiento con el fibrinógeno plasmático humano debe ponderarse frente al riesgo de complicaciones tromboembólicas. También se debe llevar a cabo una vigilancia estrecha y cuidadosa.

Reacciones de tipo alérgico o anafiláctico

Si se producen reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico, la inyección/infusión debe detenerse inmediatamente. En caso de shock anafiláctico, el tratamiento médico estándar para shock debe ser implementado.

Nivel de Sodio

Fibryga contiene hasta 132 mg (5,8 mmol) de sodio por botella. Esto se correlaciona con 9,2 mg (0,4 mmol) de sodio por kg de peso corporal del paciente si se aplica una dosis inicial de 70 mg /kg de peso corporal. Para ser tomado en consideración por los pacientes en una dieta controlada del sodio.

Seguridad contra Virus

Las medidas estándar para prevenir las infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, el cribado de donaciones individuales y grupos de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación / eliminación de virus. A pesar de ello, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las medidas tomadas se consideran eficaces para virus envueltos tales como HIV, HBV y HCV, y para el virus no envuelto HAV. Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado frente a virus no envueltos como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para mujeres embarazadas (infección fetal) y para individuos con inmunodeficiencia o eritropoyesis.

Incrementada (por ejemplo, anemia hemolítica).

Se debe considerar la vacunación apropiada (hepatitis A y B) en pacientes que reciben regularmente o repetidamente productos derivados del plasma humano.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Fibryga 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.

Inmunogenicidad

En el caso de la terapia de reemplazo con factores de coagulación en otras deficiencias congénitas, se han observado reacciones de anticuerpos, pero actualmente no hay datos con concentrado de fibrinógeno.

Reacciones adversas:

No hay datos sólidos sobre la frecuencia de las reacciones adversas de los ensayos clínicos con este producto.

En estudios clínicos, se han descrito las siguientes reacciones adversas: pirexia leve, notificada de un paciente, y erupción de fármacos, en forma de reacción cutánea leve de picazón y enrojecimiento después de la administración del producto, también se informó de un paciente.

Interacciones:

No se conocen interacciones de los productos de fibrinógeno humano con otros medicamentos.

Vía de administración:

Método de administración

Infusión intravenosa o inyección.

Fibryga debe administrarse lentamente por vía intravenosa a una velocidad máxima recomendada de 5 ml por minuto.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosificación y Grupo etario:

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad del trastorno, la localización y extensión de la hemorragia y el estado clínico del paciente.

El nivel de fibrinógeno (funcional) debe determinarse para calcular la dosificación individual y la cantidad y frecuencia de administración deben determinarse en base al paciente individual mediante la medición regular del nivel de fibrinógeno en el plasma y la monitorización continua del estado clínico del paciente y de otras terapias de reemplazo utilizadas.

El nivel normal de fibrinógeno plasmático está en el intervalo de 1,5-4,5 g/l. El nivel crítico de fibrinógeno plasmático por debajo del cual pueden ocurrir hemorragias es de aproximadamente 0.5– 1.0 g/l.

En caso de intervención quirúrgica mayor, es esencial un control preciso de la terapia de reemplazo mediante ensayos de coagulación.

1. Profilaxis en pacientes con hipo o afibrinogenemia congénita y tendencia conocida de hemorragia.

Para prevenir el sangrado excesivo durante los procedimientos quirúrgicos, se recomienda el tratamiento profiláctico para elevar los niveles de fibrinógeno a 1 g/l y mantener el fibrinógeno a este nivel hasta que se asegure la hemostasia y por encima de 0,5 g/l hasta que se complete la cicatrización de la herida.

En el caso de un procedimiento quirúrgico o tratamiento de un episodio de hemorragia, la dosis debe calcularse como sigue:

Dosis (mg/kg de peso corporal) = [Nivel objetivo (g/L) – nivel medido (g/L)] / 0.018 (g/L por mg/kg de peso corporal)

La posología posterior (dosis y frecuencia de las inyecciones) debe adaptarse en función del estadoclinico del paciente y de los resultados de laboratorio.

La semivida biológica del fibrinógeno es de 3 a 4 días. Por lo tanto, en ausencia de consumo, no se requiere habitualmente tratamiento repetido con fibrinógeno humano. Dada la acumulación que se produce en caso de administración



repetida para un uso profiláctico, la dosis y la frecuencia deben determinarse de acuerdo con las metas terapéuticas del médico para un paciente dado.

Posología en poblaciones específicas

Pacientes Pediátricos

Los datos actualmente disponibles se describen en la sección 4.8. y 5.1. pero no se puede recomendar una posología en niños.

Pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos de Fibryga no incluyeron pacientes de 65 años o más para proporcionar evidencia concluyente de si responden de manera diferente que los pacientes más jóvenes.

2. Tratamiento del sangrado

Sangrado en pacientes con hipo o afibrinogenemia congénita

El sangrado debe tratarse para lograr un nivel plasmático de fibrinógeno objetivo recomendado de 1 g/l. Este nivel debe mantenerse hasta que se asegure la hemostasia.

Condición de venta:

Uso Institucional

Norma Farmacológica: 17.5.0.0.N10

Fibrinógeno humano Polvo para reconstituir a solución inyectable 20 mg/1mL

Adicionalmente, el inserto y la información para prescribir deben ajustarse a las indicaciones del presente concepto y presentarlos junto con la solicitud de registro sanitario.

De acuerdo con información allegada con relación a la versión 3 del PGR de Firbyga se considera que, los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo.

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.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**3.2.5. SOMAVERT 10mg
SOMAVERT 15mg**

Expediente : 20150502
Radicado : 20181177103 / 20191072684
Fecha : 17/04/2019
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición:

Después de la reconstitución, 1 mL de solución contiene 10 mg de Pegvisomant.
Después de la reconstitución, 1 mL de solución contiene 15 mg de Pegvisomant.

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de pacientes adultos con acromegalia que no hayan respondido de forma adecuada a tratamiento con cirugía y/o radiación y en los que un adecuado tratamiento médico con análogos de la somatostatina no hayan normalizado las concentraciones del factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-I) o no haya sido tolerado.

Contraindicaciones:

El pegvisomant está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.
Pacientes con insuficiencia Hepática y/o Renal.

Precauciones y advertencias:

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche de su existencia, ni durante la lactancia. De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase definitivamente la lactancia materna.

Antes del inicio de pegvisomant, los pacientes deben tener una evaluación de los niveles basales de pruebas hepáticas [(alanina aminotransferasa sérica (ALT, por sus siglas en ingles), aspartato aminotransferasa (AST, por sus siglas en ingles), bilirrubina total sérica (TBIL, por sus siglas en ingles) y fosfatasa alcalina (ALP, por sus siglas en inglés)]. con respecto al inicio de pegvisomant basado en pruebas

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hepáticas basales y recomendaciones para el control de pruebas hepáticas mientras se está en tratamiento con pegvisomant, consulte la Tabla 1.

Tabla 1: Recomendaciones para el inicio del tratamiento con Pegvisomant en base a las pruebas hepáticas basales y para el control periódico de las pruebas hepáticas durante el tratamiento con Pegvisomant.

Niveles basales PH	Recomendaciones
Normal	<ul style="list-style-type: none">• Se puede tratar con pegvisomant.• Las concentraciones séricas de ALT y AST deben ser monitoreadas en intervalos de 4 a 6 semanas por los primeros 6 meses de tratamiento con pegvisomant, o en cualquier momento en pacientes que muestren síntomas que sugieran hepatitis.
Elevado, pero menor o igual a 3 veces ULN	Se puede tratar con pegvisomant; sin embargo, se debe monitorear PH mensualmente por lo menos 1 año después del inicio de la terapia y posteriormente dos veces al año por el siguiente año.
Mayor que 3 veces ULN	<ul style="list-style-type: none">• No realizar tratamiento con pegvisomant hasta realizar un estudio exhaustivo que establezca la causa de la disfunción hepática del paciente.• Determinar si hay colelitiasis o coledocolitiasis, especialmente en pacientes con antecedentes de terapia previa con análogos de la somatostatina.• Con base en el estudio, considere iniciar la terapia con pegvisomant.• Si la decisión es tratar al paciente, PH y los síntomas clínicos deben ser monitoreados de manera muy cercana.

Abreviaturas: ALT=alanina aminotransferasa; AST=aspartato transaminasa; PH=Pruebas de función hepática; ULN=Límite superior normal.

El pegvisomant no reduce el tamaño de tumores hipofisarios que segregan hormona del crecimiento. Todos los pacientes que tienen estos tumores deben someterse a vigilancia periódica para detectar el posible crecimiento del tumor.

No se debe iniciar o continuar el pegvisomant si hay presencia de signos de enfermedad hepática, antes de comenzar una amplia evaluación de la función hepática.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El pegvisomant hace reacción cruzada con pruebas comercialmente disponibles para la determinación de la hormona del crecimiento en suero, lo cual da lugar a que se sobreestimen los niveles de la hormona del crecimiento. Además, el tratamiento con pegvisomant se traduce en una elevación de los niveles de la hormona del crecimiento. Por tanto, no se pueden usar los niveles séricos de la hormona del crecimiento para evaluar el tratamiento con pegvisomant. Antes bien, los niveles séricos de IGF-I deberán ser vigilados y mantenidos dentro del intervalo normal ajustado para la edad mediante el ajuste de la dosis de pegvisomant.

El pegvisomant es un potente antagonista de la hormona del crecimiento. Hay que establecer una estrecha vigilancia de los signos y síntomas clínicos de un estado de deficiencia de la hormona del crecimiento durante el tratamiento con pegvisomant, incluso en pacientes que tienen niveles séricos elevados de la hormona del crecimiento.

Durante el tratamiento con pegvisomant, los pacientes que reciben terapia antidiabética pueden necesitar que se les reduzcan sus dosis de insulina o agentes hipoglucemiantes orales porque el pegvisomant aumenta la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa.

En pacientes diabéticos, el médico puede necesitar ajustar la cantidad de insulina o de otros medicamentos que esté consumiendo. Se debe avisar al médico si se ha utilizado previamente otros medicamentos para el tratamiento de la acromegalia o medicamentos para el tratamiento de la diabetes. Efectos secundarios poco comunes: disminución de la glucosa en la sangre.

Reacciones adversas:

La relación que se incluye a continuación contiene las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos con SOMAVERT.

En los ensayos clínicos realizados en pacientes tratados con pegvisomant (n=550), la mayoría de las reacciones adversas con pegvisomant fueron de intensidad leve a moderada, de duración limitada y no fue necesario suspender el tratamiento.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia, ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes con acromegalia tratados con pegvisomant durante los ensayos clínicos realizados, fueron cefalea 25%, artralgia 16% y diarrea 13%.

Tabla de reacciones adversas

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El listado que se indica a continuación contiene las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos o que fueron notificadas de manera espontánea, clasificadas según el sistema de clasificación de órgano y sistemas.

Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo con las siguientes categorías:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: $\geq 1/100$ a $\leq 1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$

No conocidas (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles)

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	No conocidas (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			trombocitopenia, leucopenia, leucocitosis, diátesis hemorrágica	
Trastornos del sistema Inmunológico			reacciones de hipersensibilidadb	reacción anafilácticab, reacción anafilactoideb
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		hipercolesterolemia, hiperglucemia, hipoglucemia, aumento de peso	Hipertrigliceridemia	
Trastornos Psiquiátricos		sueños anormales	ataque de pánico, pérdida de memoria a corto plazo, apatía, confusión, trastorno del sueño, aumento de la libido	Irritabilidad
Trastornos del sistema	cefalea	somnolencia, temblores,	narcolepsia, migraña, disgeusia	

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



nervioso		mareo, hipoestesia		
Trastornos oculares		dolor ocular	Astenopía	
Trastornos del oído y del laberinto			enfermedad de Meniere	
Trastornos cardiacos		edema periférico		
Trastornos vasculares		Hipertensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		disnea		Laringoespasma
Trastornos gastrointestinales	diarrea	vómitos, estreñimiento, náuseas, distensión abdominal, dispepsia, flatulencia	hemorroides, aumento de la salivación, sequedad de boca, trastornos dentales	
Trastornos hepatobiliares		pruebas de función hepática anormales (ej. aumento de transaminasas)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		hiperhidrosis, contusión, prurito, exantema	edema facial, sequedad de piel, tendencia a hematomas, sudoración nocturna, eritema, urticaria	Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Arthralgia	mialgia, artritis		
Trastornos renales y urinarios		hematuria	proteinuria, poliuria, insuficiencia renal	

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		reacción en el lugar de la inyección (incluyendo hipersensibilidad en el lugar de la inyección), hematomas o hemorragia en el lugar de la inyección, hipertrofia en el lugar de la inyección (por ejemplo lipohipertrofia) ^a , síndrome gripal, fatiga, astenia, pirexia	sensación anómala, alteración de la cicatrización, hambre	
---	--	---	---	--

a Ver más abajo la descripción de las reacciones adversas señaladas

b Reacción adversa relacionada con la reacción de hipersensibilidad

Descripción de las reacciones adversas señaladas

La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección se caracterizaron por eritemas y dolor localizados, que se resolvieron de forma espontánea con tratamiento sintomático local, sin necesidad de interrumpir el tratamiento con pegvisomant. Se han observado casos de hipertrofia en el lugar de administración incluyendo lipohipertrofia.

Se observó el desarrollo de anticuerpos aislados de baja titulación para la hormona de crecimiento en el 16,9% de los pacientes tratados con pegvisomant. Se desconoce la relevancia clínica de estos anticuerpos.

Durante la experiencia poscomercialización se han notificado reacciones sistémicas de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas/anafiléctoides, laringoespasma, angioedema, reacciones cutáneas generalizadas (exantema, eritema, prurito, urticaria). Algunos pacientes requirieron hospitalización. Los síntomas no volvieron a aparecer en todos los pacientes tras reiniciar el tratamiento.

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.

Interacciones:

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han llevado a cabo estudios de interacción. Se debe considerar si se continúa el tratamiento con análogos de la somatostatina. El uso de pegvisomant en combinación con otros productos medicinales para el tratamiento de la acromegalia no se ha investigado de forma extensa.

Los pacientes que reciben insulina o agentes hipoglicemiantes orales pueden necesitar que se les reduzca la dosis de estas sustancias activas a causa del efecto del pegvisomant sobre la sensibilidad a la insulina. Interacciones con opiáceos.

El pegvisomant guarda una significativa similitud estructural con la hormona del crecimiento lo cual hace que presente reacción cruzada con las pruebas comercialmente disponibles para la determinación de la hormona del crecimiento. Dado que las concentraciones séricas de dosis terapéuticamente efectivas de pegvisomant en general son de 100 a 1000 veces más altas que las concentraciones séricas reales de la hormona del crecimiento que se ven en los acromegálicos, las mediciones de las concentraciones séricas de la hormona del crecimiento serán informadas de forma espuria en las pruebas comercialmente disponibles para determinar la hormona del crecimiento. Por esta razón, se deberá vigilar o ajustar el tratamiento con pegvisomant con base en las concentraciones séricas de la hormona del crecimiento informadas por estas determinaciones.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Previo al inicio de la terapia con pegvisomant, los pacientes deben tener una evaluación de los niveles basales de pruebas hepáticas [alanina aminotransferasa sérica (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), bilirrubina sérica total (TBIL) y fosfatasa alcalina (ALP)]. Para recomendaciones sobre el inicio de la terapia con pegvisomant basado en pruebas hepáticas basales y recomendaciones para el control de pruebas hepáticas mientras está en pegvisomant, consulte la Tabla 1 en Advertencias y precauciones especiales de uso.

Realice pruebas de niveles séricos de IGF-I antes de iniciar la terapia. Administre una dosis de carga de 40 u 80 mg de pegvisomant bajo supervisión médica. A partir de ese momento, el paciente debe comenzar inyecciones subcutáneas diarias de 10 mg de pegvisomant. El sitio de inyección debe rotarse diariamente para ayudar a prevenir la lipohipertrofia.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Realice pruebas de niveles séricos de IGF-I cada 4 a 6 semanas y realice ajustes de dosis apropiados en incrementos de 5 mg / día para mantener el nivel sérico de IGF-I dentro del rango normal ajustado por edad y aliviar los signos y síntomas de la acromegalia. La dosis máxima no debe exceder 30 mg / día.

Para reconstituir el pegvisomant, inyecte 1 mL del diluyente proporcionado en el empaque (agua estéril para inyección) dentro del vial de pegvisomant en polvo, dirigiendo el chorro de líquido contra la pared del vial. Sostenga el vial entre las palmas de las dos manos y hágalo girar suavemente hasta que se disuelva el polvo. NO AGITE EL VIAL, porque esto puede ocasionar la desnaturalización del pegvisomant. Después de la reconstitución, cada vial contiene 10 o 15 mg de pegvisomant en 1 mL de solución. La solución debe estar transparente después de la reconstitución. Si la solución está turbia o contiene partículas, no la inyecte. Sólo se debe administrar una dosis de cada vial, y la solución se debe dar lo más pronto como posible después de la reconstitución (no deben pasar más de 6 horas).

Ancianos

No se necesita hacer ajustes de la dosis.

Niños

No se han establecido la seguridad y la efectividad del pegvisomant en niños.

Pacientes con deterioro de las funciones hepática o renal

No se han establecido la seguridad y la efectividad del pegvisomant en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019002442 emitido mediante Acta No. 17 de 2018, numeral 3.2.7.1 SEMNNIMB, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inseto versión CDSv 8.0_18Jul2018_v1.0
- Información para prescribir versión CDSv 8.0_18Jul2018_v1.0

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 17 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.7.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Después de la reconstitución, 1 mL de solución contiene 10 mg de Pegvisomant.

Después de la reconstitución, 1 mL de solución contiene 15 mg de Pegvisomant.

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de pacientes adultos con acromegalia que no hayan respondido de forma adecuada a tratamiento con cirugía y/o radiación y en los que un adecuado tratamiento médico con análogos de la somatostatina no hayan normalizado las concentraciones del factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-I) o no haya sido tolerado.

Contraindicaciones:

El pegvisomant está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

Pacientes con insuficiencia Hepática y/o Renal.

Precauciones y advertencias:

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche de su existencia, ni durante la lactancia. De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase definitivamente la lactancia materna.

Antes del inicio de pegvisomant, los pacientes deben tener una evaluación de los niveles basales de pruebas hepáticas [(alanina aminotransferasa sérica (ALT, por sus siglas en ingles), aspartato aminotransferasa (AST, por sus siglas en ingles), bilirrubina total sérica (TBIL, por sus siglas en ingles) y fosfatasa alcalina (ALP, por sus siglas en inglés)]. con respecto al inicio de pegvisomant

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



basado en pruebas hepáticas basales y recomendaciones para el control de pruebas hepáticas mientras se está en tratamiento con pegvisomant, consulte la Tabla 1.

Tabla 1: Recomendaciones para el inicio del tratamiento con Pegvisomant en base a las pruebas hepáticas basales y para el control periódico de las pruebas hepáticas durante el tratamiento con Pegvisomant.

Niveles basales PH	Recomendaciones
Normal	<ul style="list-style-type: none">• Se puede tratar con pegvisomant.• Las concentraciones séricas de ALT y AST deben ser monitoreadas en intervalos de 4 a 6 semanas por los primeros 6 meses de tratamiento con pegvisomant, o en cualquier momento en pacientes que muestren síntomas que sugieran hepatitis.
Elevado, pero menor o igual a 3 veces ULN	Se puede tratar con pegvisomant; sin embargo, se debe monitorear PH mensualmente por lo menos 1 año después del inicio de la terapia y posteriormente dos veces al año por el siguiente año.
Mayor que 3 veces ULN	<ul style="list-style-type: none">• No realizar tratamiento con pegvisomant hasta realizar un estudio exhaustivo que establezca la causa de la disfunción hepática del paciente.• Determinar si hay colelitiasis o coledocolitiasis, especialmente en pacientes con antecedentes de terapia previa con análogos de la somatostatina.• Con base en el estudio, considere iniciar la terapia con pegvisomant.• Si la decisión es tratar al paciente, PH y los síntomas clínicos deben ser monitoreados de manera muy cercana.

Abreviaturas: ALT=alanina aminotransferasa; AST=aspartato transaminasa; PH=Pruebas de función hepática; ULN=Límite superior normal.

El pegvisomant no reduce el tamaño de tumores hipofisarios que segregan hormona del crecimiento. Todos los pacientes que tienen estos tumores deben someterse a vigilancia periódica para detectar el posible crecimiento del tumor.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se debe iniciar o continuar el pegvisomant si hay presencia de signos de enfermedad hepática, antes de comenzar una amplia evaluación de la función hepática.

El pegvisomant hace reacción cruzada con pruebas comercialmente disponibles para la determinación de la hormona del crecimiento en suero, lo cual da lugar a que se sobreestimen los niveles de la hormona del crecimiento. Además, el tratamiento con pegvisomant se traduce en una elevación de los niveles de la hormona del crecimiento. Por tanto, no se pueden usar los niveles séricos de la hormona del crecimiento para evaluar el tratamiento con pegvisomant. Antes bien, los niveles séricos de IGF-I deberán ser vigilados y mantenidos dentro del intervalo normal ajustado para la edad mediante el ajuste de la dosis de pegvisomant.

El pegvisomant es un potente antagonista de la hormona del crecimiento. Hay que establecer una estrecha vigilancia de los signos y síntomas clínicos de un estado de deficiencia de la hormona del crecimiento durante el tratamiento con pegvisomant, incluso en pacientes que tienen niveles séricos elevados de la hormona del crecimiento.

Durante el tratamiento con pegvisomant, los pacientes que reciben terapia antidiabética pueden necesitar que se les reduzcan sus dosis de insulina o agentes hipoglicemiantes orales porque el pegvisomant aumenta la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa.

En pacientes diabéticos, el médico puede necesitar ajustar la cantidad de insulina o de otros medicamentos que esté consumiendo. Se debe avisar al médico si se ha utilizado previamente otros medicamentos para el tratamiento de la acromegalia o medicamentos para el tratamiento de la diabetes. Efectos secundarios poco comunes: disminución de la glucosa en la sangre.

Reacciones adversas:

La relación que se incluye a continuación contiene las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos con SOMAVERT.

En los ensayos clínicos realizados en pacientes tratados con pegvisomant (n=550), la mayoría de las reacciones adversas con pegvisomant fueron de

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



intensidad leve a moderada, de duración limitada y no fue necesario suspender el tratamiento.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia, ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes con acromegalia tratados con pegvisomant durante los ensayos clínicos realizados, fueron cefalea 25%, artralgia 16% y diarrea 13%.

Tabla de reacciones adversas

El listado que se indica a continuación contiene las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos o que fueron notificadas de manera espontánea, clasificadas según el sistema de clasificación de órgano y sistemas.

Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo con las siguientes categorías:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: $\geq 1/100$ a $\leq 1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$

No conocidas (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles)

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	No conocidas (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			trombocitopenia, leucopenia, leucocitosis, diátesis hemorrágica	
Trastornos del sistema Inmunológico			reacciones de hipersensibilidadb	reacción anafilácticab, reacción anafilactoideb
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		hipercolesterolemia, hiperglucemia, hipoglucemia, aumento de peso	Hipertrigliceridemia	
Trastornos Psiquiátricos		sueños anormales	ataque de pánico, pérdida de	Irritabilidad

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



			memoria a corto plazo, apatía, confusión, trastorno del sueño, aumento de la libido	
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	somnolencia, temblores, mareo, hipoestesia	narcolepsia, migraña, disgeusia	
Trastornos oculares		dolor ocular	Astenopía	
Trastornos del oído y del laberinto			enfermedad de Meniere	
Trastornos cardíacos		edema periférico		
Trastornos vasculares		Hipertensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		disnea		Laringoespasma
Trastornos gastrointestinales	diarrea	vómitos, estreñimiento, náuseas, distensión abdominal, dispepsia, flatulencia	hemorroides, aumento de la salivación, sequedad de boca, trastornos dentales	
Trastornos hepatobiliares		pruebas de función hepática anormales (ej. aumento de transaminasas)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		hiperhidrosis, contusión, prurito, exantema	edema facial, sequedad de piel, tendencia a hematomas, sudoración nocturna, eritema,	Angioedema

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



			urticariab	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Arthralgia	mialgia, artritis		
Trastornos renales y urinarios		hematuria	proteínuria, poliuria, insuficiencia renal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		reacción en el lugar de la inyección (incluyendo hipersensibilidad en el lugar de la inyección), hematomas o hemorragia en el lugar de la inyección, hipertrofia en el lugar de la inyección (por ejemplo lipohipertrofia)a, síndrome gripal, fatiga, astenia, pirexia	sensación anómala, alteración de la cicatrización, hambre	

a Ver más abajo la descripción de las reacciones adversas señaladas

b Reacción adversa relacionada con la reacción de hipersensibilidad

Descripción de las reacciones adversas señaladas

La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección se caracterizaron por eritemas y dolor localizados, que se resolvieron de forma espontánea con tratamiento sintomático local, sin necesidad de interrumpir el tratamiento con pegvisomant. Se han observado casos de hipertrofia en el lugar de administración incluyendo lipohipertrofia.

Se observó el desarrollo de anticuerpos aislados de baja titulación para la hormona de crecimiento en el 16,9% de los pacientes tratados con pegvisomant. Se desconoce la relevancia clínica de estos anticuerpos.



Durante la experiencia poscomercialización se han notificado reacciones sistémicas de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas/anafilectoides, laringoespasma, angioedema, reacciones cutáneas generalizadas (exantema, eritema, prurito, urticaria). Algunos pacientes requirieron hospitalización. Los síntomas no volvieron a aparecer en todos los pacientes tras reiniciar el tratamiento.

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.

Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios de interacción. Se debe considerar si se continúa el tratamiento con análogos de la somatostatina. El uso de pegvisomant en combinación con otros productos medicinales para el tratamiento de la acromegalia no se ha investigado de forma extensa.

Los pacientes que reciben insulina o agentes hipoglicemiantes orales pueden necesitar que se les reduzca la dosis de estas sustancias activas a causa del efecto del pegvisomant sobre la sensibilidad a la insulina. Interacciones con opiáceos.

El pegvisomant guarda una significativa similitud estructural con la hormona del crecimiento lo cual hace que presente reacción cruzada con las pruebas comercialmente disponibles para la determinación de la hormona del crecimiento. Dado que las concentraciones séricas de dosis terapéuticamente efectivas de pegvisomant en general son de 100 a 1000 veces más altas que las concentraciones séricas reales de la hormona del crecimiento que se ven en los acromegálicos, las mediciones de las concentraciones séricas de la hormona del crecimiento serán informadas de forma espuria en las pruebas comercialmente disponibles para determinar la hormona del crecimiento. Por esta razón, se deberá vigilar o ajustar el tratamiento con pegvisomant con base en las concentraciones séricas de la hormona del crecimiento informadas por estas determinaciones.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Previo al inicio de la terapia con pegvisomant, los pacientes deben tener una evaluación de los niveles basales de pruebas hepáticas [alanina

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aminotransferasa sérica (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), bilirrubina sérica total (TBIL) y fosfatasa alcalina (ALP)]. Para recomendaciones sobre el inicio de la terapia con pegvisomant basado en pruebas hepáticas basales y recomendaciones para el control de pruebas hepáticas mientras está en pegvisomant, consulte la Tabla 1 en Advertencias y precauciones especiales de uso.

Realice pruebas de niveles séricos de IGF-I antes de iniciar la terapia. Administre una dosis de carga de 40 u 80 mg de pegvisomant bajo supervisión médica. A partir de ese momento, el paciente debe comenzar inyecciones subcutáneas diarias de 10 mg de pegvisomant. El sitio de inyección debe rotarse diariamente para ayudar a prevenir la lipohipertrofia.

Realice pruebas de niveles séricos de IGF-I cada 4 a 6 semanas y realice ajustes de dosis apropiados en incrementos de 5 mg / día para mantener el nivel sérico de IGF-I dentro del rango normal ajustado por edad y aliviar los signos y síntomas de la acromegalia. La dosis máxima no debe exceder 30 mg / día.

Para reconstituir el pegvisomant, inyecte 1 mL del diluyente proporcionado en el empaque (agua estéril para inyección) dentro del vial de pegvisomant en polvo, dirigiendo el chorro de líquido contra la pared del vial. Sostenga el vial entre las palmas de las dos manos y hágalo girar suavemente hasta que se disuelva el polvo. **NO AGITE EL VIAL**, porque esto puede ocasionar la desnaturalización del pegvisomant. Después de la reconstitución, cada vial contiene 10 o 15 mg de pegvisomant en 1 mL de solución. La solución debe estar transparente después de la reconstitución. Si la solución está turbia o contiene partículas, no la inyecte. Sólo se debe administrar una dosis de cada vial, y la solución se debe dar lo más pronto como posible después de la reconstitución (no deben pasar más de 6 horas).

Ancianos

No se necesita hacer ajustes de la dosis.

Niños

No se han establecido la seguridad y la efectividad del pegvisomant en niños.

Pacientes con deterioro de las funciones hepática o renal

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han establecido la seguridad y la efectividad del pegvisomant en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 9.2.3.0.N10

Pegvisomant. Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable 10 mg/1mL

Pegvisomant. Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable 15 mg/1mL

En el ítem de interacciones del inserto y la información para prescribir la siguiente frase debe quedar así: Por esta razón, **NO** se deberá vigilar o ajustar el tratamiento con pegvisomant con base en las concentraciones séricas de la hormona del crecimiento informadas por estas determinaciones

De acuerdo con información allegada con relación a la versión 1.3 del PGR de Somavert se considera que, os datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima.

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

3.2.6. MAGNION 100U

Expediente : 20151149
Radicado : 20181187735 / 20191084100
Fecha : 07/05/2019
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S

Composición: Toxina de Clostridium botulinum tipo A

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías:

Oftalmología: blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía, estrabismo y distonía focal.

Neurología: coadyuvante o alternativo en parálisis cerebral, tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales, espasticidad, distonías, mioclonías que cursen con fenómenos distónicos, espasmo hemifacial, cefalea tensional, tortícolis espasmódica.

Urología: hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga. • Otorrinolaringología: temblor palatal esencial, disfonía espasmódica.

Dermatología: hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales.

Traumatología/ortopedia: coadyuvante en padecimientos espásticos, de cuello y espina dorsal asociados a contracturas patológicas que no han respondido a ninguna otra medida terapéutica. bruxismo temporomaxilar.

Proctología: fisura anal.

Gastroenterología: acalasia en casos de que no pueda hacerse dilatación neumática o cirugía.

Otros: tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales. Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica

Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los ingredientes de la formulación de Magnion®.

- Pacientes con trastornos neuromusculares o de la unión neuromuscular (por ejemplo, Miastenia Gravis, Lambert-Eaton, Síndrome de Down, Esclerosis lateral amiotrófica). Estas enfermedades pueden ser exacerbadas por la actividad relajante muscular del fármaco.
- Pacientes con desordenes respiratorios severos. Embarazo y lactancia.
- Pacientes con infecciones en el sitio de la inyección.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Magnion® debe ser administrado por un profesional médico con la debida calificación y experiencia para su uso, siguiendo las dosis y frecuencia de administración recomendadas.

Embarazo: No se dispone de datos suficientes sobre el uso de la toxina botulínica en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción en animales con toxina botulínica han mostrado que existe toxicidad. Se desconoce el riesgo potencial en humanos, por lo tanto, no se recomienda el uso de Magnion® durante el embarazo.

Lactancia: Se desconoce si la toxina botulínica tipo A se excreta en la leche materna, por lo que no se recomienda el uso de Magnion® durante la lactancia.

Pediatría: Magnion® ha sido utilizado con éxito durante el tratamiento de la espasticidad asociada a parálisis cerebral en niños desde los 2 a los 10 años de edad. La dosis total administrada y la periodicidad del tratamiento, dependen de la evolución del cuadro clínico y del criterio médico. No se ha demostrado la eficacia y seguridad de la toxina botulínica tipo A en el tratamiento de blefaroespasma y líneas glabellares en menores de 18 años, por lo que no se recomienda el uso de Magnion® en la población adolescente y pediátrica, con este tipo de objetivo terapéutico.

Geriatría: Los estudios de Magnion® han sido en poblaciones adultas hasta los 75 años, en donde todos los pacientes independientemente de la edad han recibido la misma dosificación, sin embargo, se recomienda en este grupo de personas la menor dosis efectiva.

Oftalmología: En los tejidos blandos del párpado se puede producir equimosis fácilmente. Este efecto se reduce aplicando presión inmediata en el sitio de inyección. Debido a la actividad anticolinérgica de la toxina botulínica tipo A, se deberá tener especial precaución cuando se decida tratar con Magnion® a pacientes con riesgo de Glaucoma de ángulo cerrado. El parpadeo reducido debido a la inyección de toxina botulínica tipo A en el músculo orbicular, puede conducir a lesión corneal. Se debe comprobar cuidadosamente la sensibilidad de la córnea en aquellos ojos que hayan sido operados previamente, para no inyectar en la región del párpado inferior y evitar el ectropión. Se debe verificar y tratar cualquier defecto epitelial en la zona. En presencia de alguno de estos casos, puede ser necesario el uso de gotas protectoras, pomadas, lentes de contacto blandos o el cierre del ojo mediante parches u otros medios.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La toxina botulínica tipo A puede producir posibles efectos de debilidad muscular remota al sitio de inyección. Los síntomas pueden incluir debilidad muscular, disfagia, neumonía por aspiración, trastornos del habla y depresión respiratoria. Estas reacciones pueden ser potencialmente fatales. Los pacientes que presenten alguno de estos síntomas después de la administración de Magnion® deben acudir de inmediato a un centro asistencial y consultar con un médico.

Pacientes con historia de trastornos neurológicos subyacentes, disfagia o aspiración, si requieren ser tratados con Magnion® debe ser bajo extrema precaución por un médico especialista y solo si los beneficios superan los riesgos.

Se han notificado raramente reacciones de hipersensibilidad graves y/o inmediatas que incluyen anafilaxia, enfermedad del suero, urticaria, edema de tejidos blandos y disnea con el uso de toxina botulínica tipo A. Algunas de estas reacciones se han descrito con el uso de toxina botulínica tipo A sola o junto con otros productos asociados a otras reacciones similares. Si se producen tales reacciones tras la aplicación de Magnion® se debe interrumpir el tratamiento e instituir una terapia médica apropiada.

Algunos pacientes tratados con dosis terapéuticas de toxina botulínica tipo A pueden experimentar debilidad muscular exagerada. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes, presentan un riesgo mayor de sufrir este tipo de reacciones adversas.

Se debe tener extrema precaución en la administración de Magnion® en pacientes con neuropatías motoras periféricas (esclerosis lateral amiotrófica) o en pacientes con trastornos de la transmisión neuromuscular (Miastenia Gravis, Eaton-Labert), ya que este tipo de personas pueden tener una sensibilidad aumentada a la toxina botulínica tipo A, lo que puede dar lugar a debilidad muscular excesiva y por consiguiente presentan un riesgo aumentado de efectos sistémicos clínicamente significativos como disfagia o insuficiencia respiratoria grave, aun cuando se usen dosis terapéuticas usuales, por lo cual no se recomienda el uso de Magnion® en este tipo de pacientes.

Se debe tener precaución al administrar Magnion® cuando exista inflamación en el sitio de la inyección propuesto o cuando exista excesiva debilidad o atrofia en el músculo diana.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las fluctuaciones del efecto clínico durante el uso repetido de la toxina botulínica tipo A pueden ser debidas a los distintos procedimientos de reconstitución del contenido del vial, intervalos de inyección, músculos inyectados y las variaciones propias de los valores de potencia derivados del método biológico empleado.

La formación de anticuerpos neutralizantes a la toxina botulínica tipo A, puede reducir la eficacia del tratamiento, ya que inactiva la actividad biológica de este principio activo. Los resultados de algunos estudios sugieren que las inyecciones de toxina botulínica tipo A a intervalos más frecuentes o en dosificaciones más altas, pueden tener un incremento en la incidencia de formación de anticuerpos.

Magnion® contiene albumina sérica humana. Cuando se administran medicamentos preparados a partir de suero o plasma, no se puede descartar completamente la posibilidad de enfermedades infecciosas causadas por la transmisión de agentes infecciosos. Para reducir el riesgo de transmisión de este tipo de entidades, se aplican controles estrictos en la selección de los donantes de sangre y de sus donaciones, tomando las precauciones necesarias y adecuadas, incluyendo procesos de inactivación de virus en los procesos de producción.

Como con cualquier otro tipo de inyección, se pueden producir lesiones asociadas al procedimiento de inoculación, como infección, dolor, inflamación, parestesia, hipoestesia, hinchazón, edema, eritema y/o hemorragia o hematoma localizados. El dolor asociado al pinchazo con la aguja y la ansiedad, puede dar lugar a respuestas vaso-vagales (síncope o hipotensión).

Se debe tener cuidado al realizar inyecciones de Magnion® cerca de estructuras anatómicas vulnerables.

No se puede predecir a priori el efecto de la toxina botulínica tipo A, sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinaria. Sus efectos solo se pueden evaluar después del tratamiento

Reacciones adversas:

- **Generales:** Se han reportado en muy raras ocasiones muertes atribuibles al uso de toxina botulínica, la gran mayoría de ellas asociadas a disfagia y/o broncoaspiración. En otras ocasiones se han presentado arritmias o infartos agudos del miocardio, sin que se haya podido establecer una verdadera relación de causalidad.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los eventos adversos que principalmente se presentan son rash cutáneo, prurito o reacciones alérgicas, los cuales se hacen manifiestos durante la primera semana después de la aplicación de la toxina botulínica, y su duración es variable. La debilidad muscular local, puede estar asociada a la difusión del efecto farmacológico del producto.

- Estrabismo: Algunos músculos extraoculares adyacentes al sitio de la inyección, pueden verse afectados, causando ptosis o desviación vertical. La incidencia de este tipo de eventos que se ha reportado es de 15.7% y 16.9% respectivamente. Eventualmente la parálisis inducida por el tratamiento, puede asociarse a la presencia de visión borrosa o desorientación espacial, la cual requiere de la oclusión temporal del ojo afectado.
-
- Blefaroespasmos: Hasta en un 38% de los pacientes tratados con toxina botulínica por esta condición presentan un evento adverso. Los más frecuentes son ptosis, lagooftalmos u ojo seco, siendo leves en la mayoría de los casos.
- Líneas glabellares: En los estudios de Magnion® para el tratamiento de las líneas glabellares, se hallaron 28.4% de pacientes con eventos adversos asociados al tratamiento. Todos ellos fueron leves o moderados y no se halló ningún evento adverso serio. Los más frecuentes fueron infecciones en el sitio de la aplicación (7.5%) y desórdenes generales (4.5%).

Interacciones:

No aplica

Vía de administración:

Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Las unidades de toxina botulínica no son intercambiables de un producto a otro.

- Pacientes de edad avanzada: No se requiere un ajuste específico de dosis para los pacientes de edad avanzada. La dosificación inicial debería comenzar por la menor dosis recomendada para cada indicación. Para inyecciones repetidas, se recomienda la menor dosis efectiva con el mayor intervalo entre inyecciones indicado clínicamente. Se debe tratar con precaución a pacientes de edad avanzada con antecedentes médicos significativos y medicación concomitante.
- Población pediátrica: No se ha demostrado la seguridad y eficacia de MAGNION en el tratamiento de cada indicación individual en niños y adolescentes menores de la edad que aparece a continuación: (No hay datos disponibles).

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Blefarospasmo/espasmo hemifacial 12 años
- Distonía cervical 12 años
- Espasticidad focal asociada con parálisis cerebral pediátrica 2 años
- Espasticidad de miembro superior e inferior secundaria a un ictus 18 años
- Migraña crónica 18 años
- Vejiga hiperactiva e Hiperactividad Neurogénica del Detrusor 18 años
- Hiperhidrosis primaria de la axila 12 años (experiencia limitada en adolescentes entre 12 y 17 años de edad)

En general no se han establecido los niveles de dosis óptimos válidos ni el número de puntos de inyección por músculo en todas las indicaciones. En estos casos, el médico preparará los regímenes individuales de tratamiento. Los niveles óptimos de dosis deben determinarse mediante titulación.

Espasticidad focal asociada con parálisis cerebral infantil

Aguja recomendada: Aguja estéril de 23-26 gauge / 0,60-0,45 mm

Guía de administración: Se administra la dosis dividida en dos inyecciones, una en la cabeza medial y otra en la lateral del músculo gastrocnemio (gemelos de la pantorrilla) afectado.

Dosis recomendada:

Hemiplejía: la dosis inicial recomendada es de 4 Unidades/kg de peso corporal en el miembro afectado.

Diplejía: la dosis inicial recomendada es de 6 Unidades/kg de peso corporal dividida entre los miembros afectados.

Dosis total máxima: 200 Unidades

Espasticidad de miembro superior secundaria a un ictus

Aguja recomendada: Aguja estéril de calibre 25, 27 ó 30. La longitud de la aguja se determinará en función de la profundidad y localización del músculo.

Guía de administración: Puede ser útil localizar la musculatura afectada mediante electromiografía o técnicas de neuroestimulación. La inyección del producto en

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



múltiples puntos permitirá un contacto más uniforme entre MAGNION y las áreas musculares inervadas, lo cual es especialmente útil en los músculos de mayor tamaño.

Dosis recomendada: La dosis exacta y el número de puntos de inyección se ajustarán en cada caso de forma individual, según el tamaño, número y localización de los músculos afectados, de la gravedad de la espasticidad, de la presencia de debilidad muscular local y de la respuesta del paciente al tratamiento previo.

Dosis total máxima: En ensayos clínicos controlados y en abiertos no controlados, se administraron en cada sesión de tratamiento, dosis de entre 200 y 240 Unidades distribuidas entre los músculos seleccionados. No se debe reinyectar antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la última inyección.

Espasticidad de miembro inferior secundaria a un ictus

Aguja recomendada: Aguja estéril de calibre 25, 27 ó 30. La longitud de la aguja se determinará en función de la profundidad y localización del músculo.

Guía de administración: Puede ser útil localizar la musculatura afectada mediante electromiografía o técnicas de neuroestimulación. La inyección del producto en múltiples puntos permitirá un contacto más uniforme entre MAGNION y las áreas musculares inervadas, lo cual es especialmente útil en los músculos de mayor tamaño.

Dosis recomendada: La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de miembro inferior en adultos que afecta al tobillo es de 300 Unidades divididas entre 3 músculos.

Blefarospasmo/ Espasmo hemifacial

Aguja recomendada: Aguja estéril, de calibre 27-30/ 0,40-0,30 mm

Guía de administración: No se requiere guía electromiográfica.

Dosis recomendada: La dosis inicial recomendada es de 1,25-2,5 Unidades inyectada en – los músculos orbiculares del ojo medial y lateral del párpado superior y en el músculo orbicular del ojo lateral del párpado inferior. Si los espasmos interfieren con



la visión también se pueden administrar inyecciones adicionales en la región de las cejas, en el músculo orbicular lateral y en la región facial superior.

Dosis total máxima: La dosis inicial no debe exceder las 25 Unidades por ojo. En el tratamiento del blefarospasmo la dosis total nunca debe exceder las 100 Unidades cada 12 semanas

Distonía cervical

Aguja recomendada: Aguja del tamaño apropiado (generalmente de calibre 25-30 / 0,50 – 0,30 mm).

Guía de administración: En ensayos clínicos, el tratamiento de la distonía cervical, generalmente implica la inyección de MAGNION en el músculo(s) esternocleidomastoideo, en el elevador de la escápula, escaleno, esplenio de la cabeza, semiespinal, largo del cuello y/o trapecio. Esta lista no es exhaustiva ya que cualquiera de los músculos responsables de controlar la posición de la cabeza puede estar implicado y por tanto requerir tratamiento. Para seleccionar la dosis adecuada, se debe tener en cuenta la masa muscular y el grado de hipertrofia o atrofia muscular. Los patrones de activación muscular pueden cambiar de forma espontánea en la distonía cervical sin que exista un cambio en la manifestación clínica de la distonía. En caso de existir alguna dificultad para aislar músculos individuales, las inyecciones se deben realizar con ayuda electromiográfica.

Dosis recomendada: No se deben inyectar más de 200 Unidades totales en la primera sesión de terapia, ajustando la dosis en las sesiones siguientes en función de la respuesta inicial. Al igual que con cualquier tratamiento farmacológico, se debe iniciar el mismo con la dosis eficaz más baja en pacientes que no lo hayan recibido previamente. No se deben inyectar más de 50 Unidades en un solo punto. Tampoco se deben administrar más de 100 Unidades en el músculo esternocleidomastoideo. Para reducir al mínimo la incidencia de disfagia, no se debería inyectar el esternocleidomastoideo bilateralmente.

Dosis total máxima: No se debe exceder una dosis total de 300 Unidades en ninguna sesión. El número óptimo de puntos de inyección depende del tamaño del músculo. No se recomienda repetir el tratamiento en intervalos inferiores a 10 semanas.

Cefalea Tensional

Acta No. 12 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aguja recomendada: Aguja de calibre 30 gauge y 1,25 cm de largo

Guía de administración: La cefalea tensional debe diagnosticarse y MAGNION debe administrarse exclusivamente bajo la supervisión de los médicos expertos en el tratamiento de la cefalea tensional. Las inyecciones deben dividirse en siete zonas musculares específicas de la cabeza y el cuello, tal como se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesaria una aguja de 2,5 cm en la región del cuello para los pacientes con músculos del cuello sumamente gruesos. Con la excepción del músculo prócer, que debe inyectarse en un punto (línea media), se debe inyectar todos los músculos en ambos lados, administrándose la mitad del número de inyecciones en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello, y la otra mitad, en el derecho. Si existe una o varias localizaciones predominantes del dolor, pueden administrarse más inyecciones en uno o ambos lados, hasta en tres grupos específicos de músculos (occipital, temporal y trapecio).

Dosis recomendada: De 155 a 195 Unidades, administradas por vía intramuscular (IM), en inyecciones de 0,1 ml (5 Unidades), en 31 y hasta 39 puntos.

Vejiga hiperactiva

Aguja recomendada: Se puede utilizar un cistoscopio rígido o flexible. La aguja de la inyección debe rellenarse con aproximadamente 1 ml de MAGNION reconstituido antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar el aire.

Guía de administración: Antes de la inyección, puede utilizarse una instilación intravesical de anestésico local diluido (con o sin sedación) según la práctica del centro. Si se realiza una instilación con anestésico local, la vejiga debe vaciarse y enjuagarse con solución salina estéril antes de continuar con los siguientes pasos del procedimiento.

Se inyecta MAGNION reconstituido (100 Unidades/10 ml) en el músculo detrusor con ayuda de un cistoscopio rígido o flexible, evitando el triángulo y la base. La vejiga debe instilarse con suficiente solución salina con el fin de alcanzar una visualización adecuada para las inyecciones, pero debe evitarse la sobredistensión.

Debe introducirse la aguja aproximadamente 2 mm en el detrusor y las 20 inyecciones, de 0,5 ml cada una (volumen total de 10 ml), deben administrarse con

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



una distancia de en torno a 1 cm (ver el diagrama). En la inyección final, debe inyectarse aproximadamente 1 ml de solución salina estéril, de modo que se administre la dosis completa. Tras administrar las inyecciones, la solución salina empleada para la visualización de la pared de la vejiga no debe vaciarse para que los pacientes puedan probar su capacidad de vaciado antes de abandonar la clínica. Debe mantenerse al paciente en 12 observación durante al menos 30 minutos después de las inyecciones y hasta que se haya producido un vaciado espontáneo.

Dosis recomendada: La dosis recomendada es de 100 Unidades de MAGNION en inyecciones de 0,5 ml (5 Unidades) administradas en 20 puntos del detrusor.

Incontinencia urinaria debida a hiperactividad neurogénica del detrusor

Aguja recomendada: Se puede utilizar un cistoscopio rígido o flexible. La aguja de la inyección debe rellenarse con aproximadamente 1 ml de MAGNION reconstituido antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar el aire.

Guía de administración: Antes de la inyección, puede utilizarse una instilación intravesical de anestésico diluido (con o sin sedación) o bien anestesia general. Si se realiza una instilación con anestésico local, la vejiga debe vaciarse y enjuagarse con solución salina estéril antes de continuar con los siguientes pasos del procedimiento de inyección.

Se inyecta MAGNION reconstituido (200 Unidades/30 ml) en el músculo detrusor con ayuda de un cistoscopio rígido o flexible, evitando el triángulo y la base. La vejiga debe instilarse con suficiente solución salina para alcanzar una visualización adecuada para las inyecciones, pero debe evitarse la sobre distensión.

Debe introducirse la aguja aproximadamente 2 mm en el detrusor y las 30 inyecciones, de 1 ml cada una (volumen total de 30 ml), deben administrarse con una distancia de en torno a 1 cm (ver la figura más arriba). En la inyección final, debe inyectarse aproximadamente 1 ml 13 de solución salina estéril, de modo que se administre la dosis completa. Tras administrar las inyecciones, debe vaciarse la solución salina empleada para la visualización de la pared de la vejiga. Debe mantenerse al paciente en observación durante al menos 30 minutos después de las inyecciones.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis recomendada: La dosis recomendada es de 200 Unidades de MAGNION en inyecciones de 1 ml (aproximadamente 6,7 Unidades) administradas en 30 puntos del detrusor.

Hiperhidrosis focal de la axila y palmar

Aguja recomendada: Aguja estéril de calibre 30 gauge.

Guía de administración: El área hiperhidrótica se puede definir empleando técnicas estándar de tinción como por ejemplo el test de almidón-yodo de Minor.

Dosis recomendada: Se inyectan 50 Unidades de Magnion por vía intradérmica, repartidos equitativamente en distintos puntos del área hiperhidrótica de cada axila separados 1-2 cm entre sí.

Dosis total máxima: No se pueden recomendar dosis distintas a las 50 Unidades por axila. No se debe repetir el tratamiento en intervalos inferiores a 16 semanas.

Condición de venta:

- Venta con fórmula médica
- Uso Institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019002620 emitido mediante Acta No. 17 de 2018, numeral 3.2.2.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 17 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada vial contiene 100 unidades de Toxina de Clostridium botulinum tipo A

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado

Indicaciones:

Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías:

Oftalmología: blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía, estrabismo y distonía focal.

Neurología: coadyuvante o alternativo en parálisis cerebral, tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales, espasticidad, distonías, mioclonías que cursen con fenómenos distónicos, espasmo hemifacial, cefalea tensional, tortícolis espasmódica.

Urología: hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga. •
Otorrinolaringología: temblor palatal esencial, disfonía espasmódica.

Dermatología: hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales.

Traumatología/ortopedia: coadyuvante en padecimientos espásticos, de cuello y espina dorsal asociados a contracturas patológicas que no han respondido a ninguna otra medida terapéutica. bruxismo temporo - maxilar.

Proctología: fisura anal.

Gastroenterología: acalasia en casos de que no pueda hacerse dilatación neumática o cirugía.

Otros: tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales.

La Sala recomienda aprobar las indicaciones solo como se mencionaron anteriormente, de acuerdo con el concepto del Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.8.1.

Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los ingredientes de la formulación de Magnion®.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Pacientes con trastornos neuromusculares o de la unión neuromuscular (por ejemplo, Miastenia Gravis, Lambert-Eaton, Síndrome de Down, Esclerosis lateral amiotrófica). Estas enfermedades pueden ser exacerbadas por la actividad relajante muscular del fármaco.**
- **Pacientes con desordenes respiratorios severos. Embarazo y lactancia.**
- **Pacientes con infecciones en el sitio de la inyección.**

Precauciones y advertencias:

Magnion® debe ser administrado por un profesional médico con la debida calificación y experiencia para su uso, siguiendo las dosis y frecuencia de administración recomendadas.

Embarazo: No se dispone de datos suficientes sobre el uso de la toxina botulínica en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción en animales con toxina botulínica han mostrado que existe toxicidad. Se desconoce el riesgo potencial en humanos, por lo tanto, no se recomienda el uso de Magnion® durante el embarazo.

Lactancia: Se desconoce si la toxina botulínica tipo A se excreta en la leche materna, por lo que no se recomienda el uso de Magnion® durante la lactancia.

Pediatría: Magnion® ha sido utilizado con éxito durante el tratamiento de la espasticidad asociada a parálisis cerebral en niños desde los 2 a los 10 años de edad. La dosis total administrada y la periodicidad del tratamiento, dependen de la evolución del cuadro clínico y del criterio médico. No se ha demostrado la eficacia y seguridad de la toxina botulínica tipo A en el tratamiento de blefaroespasmos y líneas glabellares en menores de 18 años, por lo que no se recomienda el uso de Magnion® en la población adolescente y pediátrica, con este tipo de objetivo terapéutico.

Geriatría: Los estudios de Magnion® han sido en poblaciones adultas hasta los 75 años, en donde todos los pacientes independientemente de la edad han recibido la misma dosificación, sin embargo, se recomienda en este grupo de personas la menor dosis efectiva.

Oftalmología: En los tejidos blandos del párpado se puede producir equimosis fácilmente. Este efecto se reduce aplicando presión inmediata en el sitio de inyección. Debido a la actividad anticolinérgica de la toxina botulínica tipo A, se

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



deberá tener especial precaución cuando se decida tratar con Magnión® a pacientes con riesgo de Glaucoma de ángulo cerrado. El parpadeo reducido debido a la inyección de toxina botulínica tipo A en el músculo orbicular, puede conducir a lesión corneal. Se debe comprobar cuidadosamente la sensibilidad de la córnea en aquellos ojos que hayan sido operados previamente, para no inyectar en la región del párpado inferior y evitar el ectropión. Se debe verificar y tratar cualquier defecto epitelial en la zona. En presencia de alguno de estos casos, puede ser necesario el uso de gotas protectoras, pomadas, lentes de contacto blandos o el cierre del ojo mediante parches u otros medios.

La toxina botulínica tipo A puede producir posibles efectos de debilidad muscular remota al sitio de inyección. Los síntomas pueden incluir debilidad muscular, disfagia, neumonía por aspiración, trastornos del habla y depresión respiratoria. Estas reacciones pueden ser potencialmente fatales. Los pacientes que presenten alguno de estos síntomas después de la administración de Magnion® deben acudir de inmediato a un centro asistencial y consultar con un médico.

Pacientes con historia de trastornos neurológicos subyacentes, disfagia o aspiración, si requieren ser tratados con Magnion® debe ser bajo extrema precaución por un médico especialista y solo si los beneficios superan los riesgos.

Se han notificado raramente reacciones de hipersensibilidad graves y/o inmediatas que incluyen anafilaxia, enfermedad del suero, urticaria, edema de tejidos blandos y disnea con el uso de toxina botulínica tipo A. Algunas de estas reacciones se han descrito con el uso de toxina botulínica tipo A sola o junto con otros productos asociados a otras reacciones similares. Si se producen tales reacciones tras la aplicación de Magnion® se debe interrumpir el tratamiento e instituir una terapia médica apropiada.

Algunos pacientes tratados con dosis terapéuticas de toxina botulínica tipo A pueden experimentar debilidad muscular exagerada. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes, presentan un riesgo mayor de sufrir este tipo de reacciones adversas.

Se debe tener extrema precaución en la administración de Magnion® en pacientes con neuropatías motoras periféricas (esclerosis lateral amiotrófica) o

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en pacientes con trastornos de la transmisión neuromuscular (Miastenia Gravis, Eaton-Labert), ya que este tipo de personas pueden tener una sensibilidad aumentada a la toxina botulínica tipo A, lo que puede dar lugar a debilidad muscular excesiva y por consiguiente presentan un riesgo aumentado de efectos sistémicos clínicamente significativos como disfagia o insuficiencia respiratoria grave, aun cuando se usen dosis terapéuticas usuales, por lo cual no se recomienda el uso de Magnion® en este tipo de pacientes.

Se debe tener precaución al administrar Magnion® cuando exista inflamación en el sitio de la inyección propuesto o cuando exista excesiva debilidad o atrofia en el músculo diana.

Las fluctuaciones del efecto clínico durante el uso repetido de la toxina botulínica tipo A pueden ser debidas a los distintos procedimientos de reconstitución del contenido del vial, intervalos de inyección, músculos inyectados y las variaciones propias de los valores de potencia derivados del método biológico empleado.

La formación de anticuerpos neutralizantes a la toxina botulínica tipo A, puede reducir la eficacia del tratamiento, ya que inactiva la actividad biológica de este principio activo. Los resultados de algunos estudios sugieren que las inyecciones de toxina botulínica tipo A a intervalos más frecuentes o en dosificaciones más altas, pueden tener un incremento en la incidencia de formación de anticuerpos.

Magnion® contiene albumina sérica humana. Cuando se administran medicamentos preparados a partir de suero o plasma, no se puede descartar completamente la posibilidad de enfermedades infecciosas causadas por la transmisión de agentes infecciosos. Para reducir el riesgo de transmisión de este tipo de entidades, se aplican controles estrictos en la selección de los donantes de sangre y de sus donaciones, tomando las precauciones necesarias y adecuadas, incluyendo procesos de inactivación de virus en los procesos de producción.

Como con cualquier otro tipo de inyección, se pueden producir lesiones asociadas al procedimiento de inoculación, como infección, dolor, inflamación, parestesia, hipoestesia, hinchazón, edema, eritema y/o hemorragia o hematoma

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



localizados. El dolor asociado al pinchazo con la aguja y la ansiedad, puede dar lugar a respuestas vaso-vagales (síncope o hipotensión).

Se debe tener cuidado al realizar inyecciones de Magnion® cerca de estructuras anatómicas vulnerables.

No se puede predecir a priori el efecto de la toxina botulínica tipo A, sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinaria. Sus efectos solo se pueden evaluar después del tratamiento

Reacciones adversas:

- **Generales:** Se han reportado en muy raras ocasiones muertes atribuibles al uso de toxina botulínica, la gran mayoría de ellas asociadas a disfagia y/o broncoaspiración. En otras ocasiones se han presentado arritmias o infartos agudos del miocardio, sin que se haya podido establecer una verdadera relación de causalidad.

Los eventos adversos que principalmente se presentan son rash cutáneo, prurito o reacciones alérgicas, los cuales se hacen manifiestos durante la primera semana después de la aplicación de la toxina botulínica, y su duración es variable. La debilidad muscular local, puede estar asociada a la difusión del efecto farmacológico del producto.

- **Estrabismo:** Algunos músculos extraoculares adyacentes al sitio de la inyección, pueden verse afectados, causando ptosis o desviación vertical. La incidencia de este tipo de eventos que se ha reportado es de 15.7% y 16.9% respectivamente. Eventualmente la parálisis inducida por el tratamiento, puede asociarse a la presencia de visión borrosa o desorientación espacial, la cual requiere de la oclusión temporal del ojo afectado.

-

- **Blefaroespasmos:** Hasta en un 38% de los pacientes tratados con toxina botulínica por esta condición presentan un evento adverso. Los más frecuentes son ptosis, lagoftalmos u ojo seco, siendo leves en la mayoría de los casos.

- **Líneas glabellares:** En los estudios de Magnion® para el tratamiento de las líneas glabellares, se hallaron 28.4% de pacientes con eventos adversos asociados al tratamiento. Todos ellos fueron leves o moderados y no se halló ningún evento adverso serio. Los más frecuentes fueron infecciones en el sitio de la aplicación (7.5%) y desórdenes generales (4.5%).

Interacciones:

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No aplica

**Vía de administración:
Intramuscular**

Dosificación y Grupo etario:

Las unidades de toxina botulínica no son intercambiables de un producto a otro.

- **Pacientes de edad avanzada:** No se requiere un ajuste específico de dosis para los pacientes de edad avanzada. La dosificación inicial debería comenzar por la menor dosis recomendada para cada indicación. Para inyecciones repetidas, se recomienda la menor dosis efectiva con el mayor intervalo entre inyecciones indicado clínicamente. Se debe tratar con precaución a pacientes de edad avanzada con antecedentes médicos significativos y medicación concomitante.

- **Población pediátrica:** No se ha demostrado la seguridad y eficacia de MAGNION en el tratamiento de cada indicación individual en niños y adolescentes menores de la edad que aparece a continuación:(No hay datos disponibles).

- **Blefarospasmo/espasmo hemifacial 12 años**
- **Distonía cervical 12 años**
- **Espasticidad focal asociada con parálisis cerebral pediátrica 2 años**
- **Espasticidad de miembro superior e inferior secundaria a un ictus 18 años**
- **Vejiga hiperactiva e Hiperactividad Neurogénica del Detrusor 18 años**
- **Hiperhidrosis primaria de la axila 12 años (experiencia limitada en adolescentes entre 12 y 17 años de edad)**

En general no se han establecido los niveles de dosis óptimos válidos ni el número de puntos de inyección por músculo en todas las indicaciones. En estos casos, el médico preparará los regímenes individuales de tratamiento. Los niveles óptimos de dosis deben determinarse mediante titulación.

Espasticidad focal asociada con parálisis cerebral infantil

Aguja recomendada: Aguja estéril de 23-26 gauge / 0,60-0,45 mm

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Guía de administración: Se administra la dosis dividida en dos inyecciones, una en la cabeza medial y otra en la lateral del músculo gastrocnemio (gemelos de la pantorrilla) afectado.

Dosis recomendada:

Hemiplejía: la dosis inicial recomendada es de 4 Unidades/kg de peso corporal en el miembro afectado.

Diplejía: la dosis inicial recomendada es de 6 Unidades/kg de peso corporal dividida entre los miembros afectados.

Dosis total máxima: 200 Unidades

Espasticidad de miembro superior secundaria a un ictus

Aguja recomendada: Aguja estéril de calibre 25, 27 ó 30. La longitud de la aguja se determinará en función de la profundidad y localización del músculo.

Guía de administración: Puede ser útil localizar la musculatura afectada mediante electromiografía o técnicas de neuroestimulación. La inyección del producto en múltiples puntos permitirá un contacto más uniforme entre MAGNION y las áreas musculares inervadas, lo cual es especialmente útil en los músculos de mayor tamaño.

Dosis recomendada: La dosis exacta y el número de puntos de inyección se ajustarán en cada caso de forma individual, según el tamaño, número y localización de los músculos afectados, de la gravedad de la espasticidad, de la presencia de debilidad muscular local y de la respuesta del paciente al tratamiento previo.

Dosis total máxima: En ensayos clínicos controlados y en abiertos no controlados, se administraron en cada sesión de tratamiento, dosis de entre 200 y 240 Unidades distribuidas entre los músculos seleccionados. No se debe reinyectar antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la última inyección.

Espasticidad de miembro inferior secundaria a un ictus

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aguja recomendada: Aguja estéril de calibre 25, 27 ó 30. La longitud de la aguja se determinará en función de la profundidad y localización del músculo.

Guía de administración: Puede ser útil localizar la musculatura afectada mediante electromiografía o técnicas de neuroestimulación. La inyección del producto en múltiples puntos permitirá un contacto más uniforme entre MAGNION y las áreas musculares inervadas, lo cual es especialmente útil en los músculos de mayor tamaño.

Dosis recomendada: La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de miembro inferior en adultos que afecta al tobillo es de 300 Unidades divididas entre 3 músculos.

Blefarospasmo/ Espasmo hemifacial

Aguja recomendada: Aguja estéril, de calibre 27-30/ 0,40-0,30 mm

Guía de administración: No se requiere guía electromiográfica.

Dosis recomendada: La dosis inicial recomendada es de 1,25-2,5 Unidades inyectada en – los músculos orbiculares del ojo medial y lateral del párpado superior y en el músculo orbicular del ojo lateral del párpado inferior. Si los espasmos interfieren con la visión también se pueden administrar inyecciones adicionales en la región de las cejas, en el músculo orbicular lateral y en la región facial superior.

Dosis total máxima: La dosis inicial no debe exceder las 25 Unidades por ojo. En el tratamiento del blefarospasmo la dosis total nunca debe exceder las 100 Unidades cada 12 semanas

Distonía cervical

Aguja recomendada: Aguja del tamaño apropiado (generalmente de calibre 25-30 / 0,50 – 0,30 mm).

Guía de administración: En ensayos clínicos, el tratamiento de la distonía cervical, generalmente implica la inyección de MAGNION en el músculo(s) esternocleidomastoideo, en el elevador de la escápula, escaleno, esplenio de la cabeza, semiespinal, largo del cuello y/o trapecio. Esta lista no es exhaustiva ya



que cualquiera de los músculos responsables de controlar la posición de la cabeza puede estar implicado y por tanto requerir tratamiento. Para seleccionar la dosis adecuada, se debe tener en cuenta la masa muscular y el grado de hipertrofia o atrofia muscular. Los patrones de activación muscular pueden cambiar de forma espontánea en la distonía cervical sin que exista un cambio en la manifestación clínica de la distonía. En caso de existir alguna dificultad para aislar músculos individuales, las inyecciones se deben realizar con ayuda electromiográfica.

Dosis recomendada: No se deben inyectar más de 200 Unidades totales en la primera sesión de terapia, ajustando la dosis en las sesiones siguientes en función de la respuesta inicial. Al igual que con cualquier tratamiento farmacológico, se debe iniciar el mismo con la dosis eficaz más baja en pacientes que no lo hayan recibido previamente. No se deben inyectar más de 50 Unidades en un solo punto. Tampoco se deben administrar más de 100 Unidades en el músculo esternocleidomastoideo. Para reducir al mínimo la incidencia de disfagia, no se debería inyectar el esternocleidomastoideo bilateralmente.

Dosis total máxima: No se debe exceder una dosis total de 300 Unidades en ninguna sesión. El número óptimo de puntos de inyección depende del tamaño del músculo. No se recomienda repetir el tratamiento en intervalos inferiores a 10 semanas.

Cefalea Tensional

Aguja recomendada: Aguja de calibre 30 gauge y 1,25 cm de largo

Guía de administración: La cefalea tensional debe diagnosticarse y MAGNION debe administrarse exclusivamente bajo la supervisión de los médicos expertos en el tratamiento de la cefalea tensional. Las inyecciones deben dividirse en siete zonas musculares específicas de la cabeza y el cuello, tal como se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesaria una aguja de 2,5 cm en la región del cuello para los pacientes con músculos del cuello sumamente gruesos. Con la excepción del músculo prócer, que debe inyectarse en un punto (línea media), se debe inyectar todos los músculos en ambos lados, administrándose la mitad del número de inyecciones en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello, y la otra mitad, en el derecho. Si existe una o varias

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



localizaciones predominantes del dolor, pueden administrarse más inyecciones en uno o ambos lados, hasta en tres grupos específicos de músculos (occipital, temporal y trapecio).

Dosis recomendada: De 155 a 195 Unidades, administradas por vía intramuscular (IM), en inyecciones de 0,1 ml (5 Unidades), en 31 y hasta 39 puntos.

Vejiga hiperactiva

Aguja recomendada: Se puede utilizar un cistoscopio rígido o flexible. La aguja de la inyección debe rellenarse con aproximadamente 1 ml de MAGNION reconstituido antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar el aire.

Guía de administración: Antes de la inyección, puede utilizarse una instilación intravesical de anestésico local diluido (con o sin sedación) según la práctica del centro. Si se realiza una instilación con anestésico local, la vejiga debe vaciarse y enjuagarse con solución salina estéril antes de continuar con los siguientes pasos del procedimiento.

Se inyecta MAGNION reconstituido (100 Unidades/10 ml) en el músculo detrusor con ayuda de un cistoscopio rígido o flexible, evitando el trígono y la base. La vejiga debe instilarse con suficiente solución salina con el fin de alcanzar una visualización adecuada para las inyecciones, pero debe evitarse la sobredistensión.

Debe introducirse la aguja aproximadamente 2 mm en el detrusor y las 20 inyecciones, de 0,5 ml cada una (volumen total de 10 ml), deben administrarse con una distancia de en torno a 1 cm (ver el diagrama). En la inyección final, debe inyectarse aproximadamente 1 ml de solución salina estéril, de modo que se administre la dosis completa. Tras administrar las inyecciones, la solución salina empleada para la visualización de la pared de la vejiga no debe vaciarse para que los pacientes puedan probar su capacidad de vaciado antes de abandonar la clínica. Debe mantenerse al paciente en 12 observación durante al menos 30 minutos después de las inyecciones y hasta que se haya producido un vaciado espontáneo.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis recomendada: La dosis recomendada es de 100 Unidades de MAGNION en inyecciones de 0,5 ml (5 Unidades) administradas en 20 puntos del detrusor.

Incontinencia urinaria debida a hiperactividad neurogénica del detrusor

Aguja recomendada: Se puede utilizar un cistoscopio rígido o flexible. La aguja de la inyección debe rellenarse con aproximadamente 1 ml de MAGNION reconstituido antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar el aire.

Guía de administración: Antes de la inyección, puede utilizarse una instilación intravesical de anestésico diluido (con o sin sedación) o bien anestesia general. Si se realiza una instilación con anestésico local, la vejiga debe vaciarse y enjuagarse con solución salina estéril antes de continuar con los siguientes pasos del procedimiento de inyección.

Se inyecta MAGNION reconstituido (200 Unidades/30 ml) en el músculo detrusor con ayuda de un cistoscopio rígido o flexible, evitando el trígono y la base. La vejiga debe instilarse con suficiente solución salina para alcanzar una visualización adecuada para las inyecciones, pero debe evitarse la sobre distensión.

Debe introducirse la aguja aproximadamente 2 mm en el detrusor y las 30 inyecciones, de 1 ml cada una (volumen total de 30 ml), deben administrarse con una distancia de en torno a 1 cm (ver la figura más arriba). En la inyección final, debe inyectarse aproximadamente 1 ml 13 de solución salina estéril, de modo que se administre la dosis completa. Tras administrar las inyecciones, debe vaciarse la solución salina empleada para la visualización de la pared de la vejiga. Debe mantenerse al paciente en observación durante al menos 30 minutos después de las inyecciones.

Dosis recomendada: La dosis recomendada es de 200 Unidades de MAGNION en inyecciones de 1 ml (aproximadamente 6,7 Unidades) administradas en 30 puntos del detrusor.

Hiperhidrosis focal de la axila y palmar

Aguja recomendada: Aguja estéril de calibre 30 gauge.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Guía de administración: El área hiperhidrótica se puede definir empleando técnicas estándar de tinción como por ejemplo el test de almidón-yodo de Minor.

Dosis recomendada: Se inyectan 50 Unidades de Magnion por vía intradérmica, repartidos equitativamente en distintos puntos del área hiperhidrótica de cada axila separados 1-2 cm entre sí.

Dosis total máxima: No se pueden recomendar dosis distintas a las 50 Unidades por axila. No se debe repetir el tratamiento en intervalos inferiores a 16 semanas.

Condición de venta:

- Venta con fórmula médica
- Uso Institucional

Norma farmacológica: 19.18.0.0.N150

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

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.

3.2.7. INFLUVAC® TETRA

Expediente : 20146427
Radicado : 20181117710 / 20181256409
Fecha : 13/12/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:

Cada dosis de 0,5 mL de suspensión inyectable de vacuna contiene 15 µg por mL de antígeno hemaglutinina de cada cepa de virus recomendada.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada cepa contiene:

- De: Hemaglutinina:

A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-like

strain(A/Singapore/GP1908/2015, IVR-180)

A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016(H3N2)-like strain (A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016, NIB-104)

B/Phuket/3073/2013-like strain

(B/Phuket/3073/2013, wild type)

B/Brisbane/60/2008-like strain

(B/Brisbane/60/2008, wild type)

- De Neuraminidasa:

A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-like strain (A/Singapore/GP1908/2015, IVR-180)

A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)-like strain (A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016, NIB-104)

B/Phuket/3073/2013-like strain

(B/Phuket/3073/2013, wild type)

B/Brisbane/60/2008-like strain

(B/Brisbane/60/2008, wild type)

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Profilaxis de la gripe, especialmente en aquellas personas que corren un mayor riesgo de complicaciones asociadas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o los excipientes.

Precauciones y advertencias: Conservar en la nevera (+2°C a +8°C).

No congelar.

Conservar en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Antes de la inyección, debe dejarse que la vacuna alcance la temperatura ambiente.

Agitar antes de usar. Inspeccionar visualmente antes de administrar.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se desea administrar una dosis de 0,25 ml a partir de una jeringa de 0,5 ml, debe empujarse la parte frontal del émbolo hasta el límite de la marca, de tal modo que la mitad del volumen sea eliminado; un volumen de 0,25 ml de la vacuna permanece en la jeringa, apropiado para la inyección. Ver también la sección.

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

El efecto seroprotector de la vacuna se produce generalmente al cabo de 2-3 semanas. La duración de la inmunidad a cepas homólogas o a cepas muy estrechamente relacionadas con las cepas de la vacuna varía, pero suele oscilar entre 6 - 12 meses.

Período de validez de 1 año.

Reacciones adversas:

Efectos adversos observados en los ensayos clínicos:

La seguridad de las vacunas de la gripe se ha evaluado en ensayos abiertos no controlados, realizados según los requisitos anuales actualizados. La seguridad se evalúa durante los tres días siguientes a la vacunación. Los efectos adversos que a continuación se describen se han observado en los ensayos clínicos según la frecuencia siguiente: Muy frecuentes (>1/10); Frecuentes (>1/100, <1/10); Poco frecuentes (>1/1.000, <1/100):

Trastornos del sistema nervioso: dolor de cabeza*.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: sudoración*.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: mialgia, artralgia*.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: fiebre, malestar, escalofríos, cansancio.

Reacciones locales: enrojecimiento, inflamación, dolor, equimosis e induración*.

* Estas reacciones están catalogadas según la escala anterior como frecuentes (>1/100, <1/10) y suelen desaparecer entre el primero y segundo días sin tratamiento.

Reacciones adversas observadas en los estudios post-comercialización:

Las reacciones adversas observadas en los estudios post-comercialización son, además de las reacciones observadas durante los ensayos clínicos, las siguientes:

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Trombocitopenia transitoria, linfadenopatía transitoria.



- Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones alérgicas que conducen a shock en muy raras ocasiones, angioedema.
- Trastornos del sistema nervioso: Neuralgia, parestesia, convulsiones febriles, trastornos neurológicos, tales como encefalomiелitis, neuritis y síndrome de Guillain Barré.
- Trastornos vasculares: Vasculitis relacionada en casos muy raros con afectación renal transitoria.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Reacciones cutáneas generalizadas, que incluyen prurito, urticaria o rash inespecífico.

Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento. 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 Farmacovigilancia del INVIMA o a través de nuestra página www.prosefar.com

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

Vía de administración: La vacunación con jeringas prellenada de dosis única, se debe realizar mediante inyección intramuscular o subcutánea profunda.

Dosificación y Grupo etario:

Posología:

Adultos: 0,5 ml.

Población pediátrica

Niños a partir de 36 meses: 0,5 ml.

Niños de 6 meses a 35 meses: Pueden administrarse dosis de 0,25 ml ó 0,50 ml.

Para niños que no hayan sido previamente vacunados, se recomienda administrar una segunda dosis, dejando como mínimo un período de tiempo de 4 semanas.

Niños menores de 6 meses: No se ha establecido la seguridad y eficacia de Influvac en niños menores de 6 meses. No se dispone de datos.

Grupo etario: Influvac tetra está indicado en adultos y niños a partir de los 6 meses.

Condición de venta: Uso Institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicações y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



al Auto No. 2018012470 emitido mediante Acta No. 12 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.2, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

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

3.2.8. TRUXIMA®

Expediente : 20128733
Radicado : 20181235762 / 20191091489
Fecha : 16/05/2019
Interesado : Mundipharma Colombia S.A.S

Composición:
Cada mL contiene 10 mg de Rituximab

Forma farmacéutica:
Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:
Truxima está indicado en adultos para las siguientes indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con LNH de Células b indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia. Truxima en combinación con CHOP para tratamiento de pacientes con linfomas con Células b grandes.

Tratamiento de primera línea en pacientes con Linfoma No Hodgkin indolente de células b, en combinación con quimioterapia a base de CVP.

Truxima en asociación con MTX (metrotexate) en el tratamiento de la artritis reumatoidea activa. Terapia de mantenimiento con Inh folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción. Tratamiento en primera línea de la leucemia linfocítica crónica (LLC) en asociación con quimioterapia. Truxima en asociación con quimioterapia para tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC) recidivante o refractaria.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento de la vasculitis activa grave asociada a anca (anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos) en combinación con glucocorticoides.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones para su uso en el linfoma no-Hodgkin y la leucemia linfocítica crónica:

Hipersensibilidad al principio activo o a las proteínas murinas o a cualquiera de los otros excipientes.

Infecciones graves y activas:

Pacientes en un estado gravemente inmunodeprimido.

Contraindicaciones para su uso en artritis reumatoide, Granulomatosis con poliangeitis y poliangeitis microscópica:

Hipersensibilidad al principio activo o a las proteínas murinas o a cualquiera de los otros excipientes.

Infecciones graves y activas:

Pacientes en un estado gravemente inmunodeprimido.

Insuficiencia cardíaca severa (New York Heart Association Clase IV) o enfermedad cardíaca grave, no controlada.

Precauciones y advertencias:

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

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Todos los pacientes tratados con Truxima para la artritis reumatoide, Granulomatosis con poliangeitis y poliangeitis microscópica deben tener la tarjeta de alerta con cada infusión. La tarjeta de alerta contiene información de seguridad importante para los pacientes con respecto al potencial aumento del riesgo de infecciones, como la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Muy raros casos de LMP fatales se han reportado después del uso de rituximab. Los pacientes deben ser monitoreados a intervalos regulares para cualquier síntoma o signos neurológicos nuevos o peores que pueden ser indicativos de LMP. Si se

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sospecha de LMP, deberá interrumpirse además la administración hasta que se haya descartado una LMP. El médico debe evaluar al paciente para determinar si los síntomas son indicativos de disfunción neurológica, y si es así, si estos síntomas son indicativos de LMP. La consulta con un neurólogo se debe considerar como clínicamente indicada.

Si existe alguna duda, se debe considerar la evaluación adicional, incluyendo resonancia magnética preferiblemente con contraste, análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para el ADN del virus JC y repetir las evaluaciones neurológicas.

El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP que el paciente no puede notar (por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos). Los pacientes deben ser advertidos de reportar a su pareja o cuidadores acerca de su tratamiento, ya que pueden notar síntomas que el paciente no.

Si un paciente desarrolla LMP la dosificación de Truxima deberá suspenderse permanentemente.

Después de la reconstitución del sistema inmune en pacientes inmunocomprometidos con LMP, se ha observado la estabilización o la mejora de los resultados. Aún se desconoce si la detección precoz de la LMP y la suspensión de la terapia con Truxima pueden conducir a una estabilización similar o un mejor resultado.

Linfoma no-Hodgkin y leucemia linfocítica crónica

Reacciones relacionadas con la infusión

Truxima se asocia con reacciones relacionadas con la infusión, que pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas y / u otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citoquinas puede ser clínicamente indistinguible de las reacciones de hipersensibilidad aguda.

Este conjunto de reacciones que incluye el síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral y las reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad se describen a continuación.

Infusión severa - Las reacciones relacionadas con desenlace fatal se han reportado durante la post comercialización para uso de la formulación intravenosa de rituximab, con un inicio que van dentro de 30 minutos a 2 horas después de comenzar la primera infusión intravenosa de rituximab. Se caracterizaron por acontecimientos pulmonares

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y en algunos casos incluían lisis tumoral rápida y las características del síndrome de lisis tumoral, además de fiebre, escalofríos, rigidez, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas.

El síndrome de liberación de citoquinas grave se caracteriza por disnea grave, a menudo acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas de las características del síndrome de lisis tumoral tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, lactato deshidrogenasa elevada (LDH) y puede estar asociada con insuficiencia respiratoria aguda y la muerte. La insuficiencia respiratoria aguda puede ir acompañada de eventos tales como la infiltración intersticial pulmonar o edema, visible en una radiografía - rayo. El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de una o dos horas de iniciada la primera infusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden estar en mayor riesgo y deben ser tratados con una mayor precaución. Los pacientes que desarrollan un síndrome de liberación de citoquinas grave deben interrumpir la infusión inmediatamente y deben recibir el tratamiento sintomático agresivo. Dado que la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede ser seguido por deterioro, estos pacientes deben ser estrechamente monitoreados hasta que el síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o descartado. El tratamiento posterior de los pacientes después de la resolución completa de los signos y síntomas, raramente resulta en síndrome de liberación de citoquinas grave repetido.

Los pacientes con una alta carga tumoral o con un número alto ($\geq 25 \times 10^9 / L$) de células malignas circulantes, tales como pacientes con LLC, que pueden estar en mayor riesgo de síndrome de liberación de citoquinas especialmente grave, sólo deben ser tratados con extrema precaución. Estos pacientes deben ser monitoreados muy de cerca a lo largo de la primera infusión. Se debe considerar que el uso de una velocidad de infusión reducido para la primera infusión en estos pacientes o una fracción de la dosificación de más de dos días durante el primer ciclo y cualquier ciclo subsiguiente si el recuento de linfocitos es todavía $> 25 \times 10^9 / L$.

Las reacciones adversas relacionadas con la infusión de todo tipo se han observado en el 77 % de los pacientes tratados con rituximab (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas acompañado de hipotensión y broncoespasmo en el 10 % de los pacientes). Estos síntomas son generalmente reversibles con la interrupción de la infusión de rituximab y administración de un antipirético, un antihistamínico, y, ocasionalmente, oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y glucocorticoides, si es necesario.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad, se han reportado después de la administración intravenosa de proteínas a los pacientes. A diferencia del síndrome de liberación de citoquinas, las verdaderas reacciones de hipersensibilidad suelen producirse en cuestión de minutos después de iniciar la infusión. Medicamentos para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad, como la epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides, deben estar disponibles para su uso inmediato en caso de una reacción alérgica durante la administración de Truxima. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecerse a las manifestaciones clínicas del síndrome de liberación de citoquinas (descrito anteriormente). Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han reportado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas.

Las reacciones reportadas en algunos casos fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

Dado que se puede producir hipotensión durante la administración de Truxima, se debe considerar interrumpir los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de la infusión de Truxima.

Trastornos cardíacos.

Se ha producido angina de pecho, arritmias cardíacas, tales como el aleteo auricular y la fibrilación, insuficiencia cardíaca y / o infarto de miocardio en los pacientes tratados con rituximab. Por lo tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y / o quimioterapia cardiotoxica deben ser estrechamente monitoreados.

Toxicidades hematológicas

A pesar de que Truxima no es mielosupresor en monoterapia, se debe tener precaución al considerar el tratamiento de pacientes con recuento de neutrófilos $< 1.5 \times 10^9 / L$ y / o recuento de plaquetas $< 75 \times 10^9 / L$, según la experiencia clínica en esta población es limitada. El rituximab se ha utilizado en 21 pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea y otros grupos de riesgo con una función de la médula ósea presumiblemente reducida sin inducir mielotoxicidad.

Deben llevarse a cabo conteos sanguíneos regulares completos, incluyendo neutrófilos y plaquetas, durante la terapia con Truxima.

Infecciones

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pueden ocurrir infecciones graves, incluso fatales, durante el tratamiento con Truxima. Truxima no debe ser administrado a pacientes con una infección activa, grave (por ejemplo, tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas).

Los médicos deben tener precaución cuando consideren el uso de Truxima en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a infecciones graves.

Han sido reportados casos de reactivación de hepatitis B en los sujetos que recibieron rituximab incluyendo hepatitis fulminante con desenlace fatal. La mayoría de estos pacientes habían estado expuestos también a la quimioterapia citotóxica. La información limitada de un estudio en pacientes con LLC en recaída / refractaria sugiere que el tratamiento con rituximab también puede empeorar el resultado de las infecciones por hepatitis B primarias. Se debe realizar el cribado de virus de la hepatitis B (VHB) en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Truxima. Como mínimo esta debe incluir estado de HBsAg y estado de HBcAb. Estos pueden complementarse con otros marcadores apropiados según las directrices locales. Los pacientes con enfermedad activa de la hepatitis B no deben ser tratados con Truxima. Los pacientes con serología positiva de la hepatitis B (HBsAg o bien HBcAb) deben consultar a los expertos en enfermedades del hígado antes de comenzar el tratamiento y deben ser monitoreados y administrados siguiendo los estándares médicos locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Se han reportado casos muy raros de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el uso post - comercialización de rituximab en LNH y LLC. La mayoría de los pacientes habían recibido rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Inmunizaciones

La seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos, después de la terapia con Truxima no se ha estudiado para los pacientes con LNH y LLC y la vacunación con vacunas de virus vivos no es recomendable. Los pacientes tratados con Truxima no pueden recibir vacunas vivas. Sin embargo, con vacunas no vivas las tasas de respuesta pueden ser reducidas. En un estudio no aleatorizado, los pacientes con LNH de bajo grado en recaída que recibieron la monoterapia de rituximab cuando se compara con los controles no tratados sanos tenían una tasa de respuesta menor a la vacunación con antígeno de recuerdo del tétanos (16 % vs. 81 %) y neoantígeno de hemocianina de Lapa de ojo de cerradura (KLH) (4 % frente a 76 % cuando se evaluó por > 2 veces el título del anticuerpo). Para los pacientes con LLC son asumibles

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



resultados similares teniendo en cuenta las similitudes entre ambas enfermedades pero no se han investigado en ensayos clínicos.

La media de los títulos de los anticuerpos pre - terapéuticos contra un panel de antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, gripe A, las paperas, la rubéola, varicela) se mantuvieron durante al menos 6 meses después del tratamiento con rituximab.

Reacciones cutáneas

Se han reportado reacciones graves en la piel, tales como necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el Síndrome de Stevens - Johnson, algunas con desenlace fatal. En caso de un evento de este tipo, con una sospechosa relación con Truxima, el tratamiento debe interrumpirse de forma permanente.

Artritis reumatoide, Granulomatosis con poliangeitis y poliangeitis microscópica

Metotrexato (MTX) poblaciones sin tratamiento farmacológico previo con artritis reumatoide

El uso de Truxima no se recomienda en pacientes no tratados previamente con MTX ya que no ha sido establecida una relación riesgo - beneficio favorable.

Reacciones relacionadas con la infusión

Truxima se asocia con reacciones relacionadas con la infusión (RRI), que pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas y / u otros mediadores químicos. Siempre se debe administrar la premedicación con un fármaco antipirético / analgésico y un medicamento antihistamínico, antes de cada infusión de Truxima. También se debe administrar premedicación con glucocorticoides en la artritis reumatoide antes de cada infusión de Truxima con el fin de reducir la frecuencia y severidad de las RRI.

Se han reportado RRI graves con resultado de muerte en pacientes con artritis reumatoide en el ajuste postcomercialización. En la artritis reumatoide, la mayoría de los eventos relacionados con la infusión, observados en los ensayos clínicos fueron de intensidad leve a moderada. Los síntomas más comunes fueron reacciones alérgicas como cefalea, prurito, irritación de la garganta, enrojecimiento, erupción cutánea, urticaria, hipertensión y pirexia. En general, la proporción de pacientes que experimentaron cualquier reacción a la infusión fue mayor después de la primera infusión seguida de la segunda infusión de cualquier curso de tratamiento. La incidencia de RRI se redujo con cursos posteriores. Las reacciones reportadas fueron generalmente reversibles con una reducción de la tasa, o la interrupción, de la

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



infusión de rituximab y la administración de un antipirético, un antihistamínico y, de vez en cuando, si se requería, oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y glucocorticoides. Monitorear de cerca a los pacientes con enfermedades cardíacas preexistentes y los que experimentan reacciones adversas cardiopulmonares previas. Dependiendo de la severidad de la RRI y las intervenciones necesarias, suspender Truxima de manera temporal o permanente. En la mayoría de los casos, la infusión se puede reanudar a una reducción del 50 % en la tasa (por ejemplo, de 100 mg / h hasta 50 mg / h) cuando los síntomas hayan desaparecido por completo.

Los medicamentos para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, la epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides, se deben tener disponibles para su uso inmediato en caso de una reacción alérgica durante la administración de Truxima.

No existen datos sobre la seguridad de Truxima en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada (NYHA clase III) o enfermedad cardiovascular grave, no controlada. En los pacientes tratados con rituximab, se ha observado que la ocurrencia de condiciones cardíacas isquémicas preexistentes se convierte en sintomáticas, tales como angina de pecho, así como la fibrilación auricular y flúter. Por lo tanto, en pacientes con antecedentes de cardiopatía, y aquellos que experimentaron reacciones adversas cardiopulmonares previas, el riesgo de complicaciones cardiovasculares derivadas de las reacciones a la infusión se debe considerar antes del tratamiento con Truxima y los pacientes deben ser estrechamente monitoreados durante la administración. Dado que se puede producir hipotensión durante la infusión de rituximab, debe considerarse la posibilidad de retirar la medicación antihipertensiva 12 horas antes de la infusión de Truxima.

Las RRI para los pacientes con Granulomatosis con poliangeitis y poliangeitis microscópica fueron similares a los observados en los pacientes con artritis reumatoide en ensayos clínicos.

Trastornos cardíacos

La angina de pecho, arritmias cardíacas, tales como el aleteo auricular y la fibrilación, insuficiencia cardíaca y / o infarto de miocardio se han producido en los pacientes tratados con rituximab. Por lo tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca deben ser estrechamente monitoreados.

Infecciones

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Basándose en el mecanismo de acción de Truxima y el conocimiento de que las células B desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la respuesta inmune normal, los pacientes tienen un mayor riesgo de infección después de la terapia con Truxima. Pueden ocurrir infecciones graves, incluso fatales, durante el tratamiento con Truxima. Truxima no debe ser administrado en pacientes con una infección activa, grave (por ejemplo, tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas) o pacientes severamente inmunocomprometidos (por ejemplo, donde los niveles de CD4 o CD8 son muy bajos). Los médicos deben tener precaución cuando consideren el uso de Truxima en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con enfermedades subyacentes que puedan predisponer a infecciones graves, por ejemplo, hipogammaglobulinemia. Se recomienda determinar los niveles de inmunoglobulinas antes de iniciar el tratamiento con Truxima.

Los pacientes que reportan signos y síntomas de infección después del tratamiento con Truxima deben ser evaluados con prontitud y tratarse adecuadamente. Antes de administrar los ciclos siguientes del tratamiento con Truxima, los pacientes deben ser reevaluados para cualquier riesgo potencial de infecciones.

Se han reportado casos muy raros de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) fatal después del uso de rituximab para el tratamiento de la artritis reumatoide y enfermedades autoinmunes incluyendo lupus eritematoso sistémico (LES) y vasculitis.

Infecciones por hepatitis B

Se han reportado casos de reactivación de hepatitis B, incluyendo los que tienen un desenlace fatal, en la artritis reumatoide, Granulomatosis con poliangeitis y los pacientes poliangeitis microscópicas que reciben rituximab.

Se debe realizar el cribado del virus de la hepatitis B (VHB) en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Truxima. Como mínimo este debe incluir estado de HBsAg y estado de HBcAb. Estos pueden complementarse con otros marcadores apropiados según las directrices locales. Los pacientes con enfermedad activa de la hepatitis B no deben ser tratados con Truxima. Los pacientes con serología positiva de la hepatitis B (HBsAg o bien HBcAb) deben consultar a los expertos en enfermedades del hígado antes de comenzar el tratamiento y deben ser monitoreados y administrados siguiendo los estándares médicos locales para prevenir la reactivación de hepatitis B.

Neutropenia tardía

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medir los neutrófilos en la sangre antes de cada curso de Truxima, y regularmente hasta 6 meses después de la interrupción del tratamiento, y en los signos o síntomas de infección.

Reacciones cutáneas

Se han reportado reacciones graves en la piel, tales como necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el Síndrome de Stevens - Johnson, algunas con desenlace fatal. En caso de un evento de este tipo con presunta relación con Truxima, el tratamiento debe interrumpirse de forma permanente.

Inmunización

Los médicos deben revisar el estado de vacunación del paciente y seguir las pautas de vacunación vigente antes de proceder a la terapia con Truxima. La vacunación debe completarse al menos 4 semanas antes de la primera administración de Truxima.

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de la terapia con Truxima. Por lo tanto, no se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos mientras se trata con Truxima o mientras hay depleción de células B periféricas.

Los pacientes tratados con Truxima no pueden recibir vacunas vivas. Sin embargo, las tasas de respuesta a vacunas no vivas pueden ser reducidas. En un ensayo aleatorio, los pacientes con artritis reumatoide tratados con rituximab y metotrexato tenían tasas de respuesta comparables a antígeno de recuerdo del tétanos (39% vs. 42%), la reducción de las tasas a la vacuna de polisacárido neumocócico (43% vs. 82% a por lo menos 2 serotipos de neumococo de anticuerpos), y neoantígeno KLH (47 % vs. 93 %), cuando se administra después de 6 meses rituximab en comparación con los pacientes sólo recibieron metotrexato. En caso de que se requieran vacunas no vivas mientras estaban recibiendo terapia con Truxima, estas deben ser completadas al menos 4 semanas antes de comenzar el próximo curso de Truxima.

En general, la experiencia de rituximab al repetir el tratamiento más de un año en la artritis reumatoide, la proporción de pacientes con detección de anticuerpos contra *S. pneumoniae*, gripe, paperas, rubéola, varicela y toxoide tetánico fueron generalmente similares a las proporciones al inicio del estudio.

Uso concomitante / secuencial de otros FARME en la artritis reumatoide

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se recomienda el uso concomitante de Truxima y terapias antirreumáticas distintas a las incluidas en la indicación y posología de artritis reumatoide.

Existen datos limitados de ensayos clínicos para evaluar plenamente la seguridad del uso secuencial de otros FAMES (incluidos los inhibidores de FNT y otros productos biológicos) después de Truxima. Los datos disponibles indican que la tasa de infección clínicamente relevante es sin cambios cuando se utilizan este tipo de terapias en pacientes previamente tratados con rituximab. Sin embargo, los pacientes deben ser estrechamente monitoreados para detectar signos de infección si se utilizan agentes biológicos y / o un FARME después de la terapia con Truxima.

Malignidad

Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de malignidad. Con base en la experiencia limitada con rituximab en pacientes con artritis reumatoide los datos actuales no parecen sugerir cualquier aumento en el riesgo de malignidad. Sin embargo, el posible riesgo para el desarrollo de los tumores sólidos no se puede excluir en este momento.

Reacciones adversas:

Experiencia de linfoma no-Hodgkin y leucemia linfocítica crónica

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de rituximab en el linfoma no-Hodgkin y de LLC se basa en los datos de los pacientes de los ensayos clínicos y de correos de vigilancia de la comercialización. Estos pacientes fueron tratados con monoterapia de rituximab (como tratamiento de inducción o el tratamiento de mantenimiento después del tratamiento de inducción) o en combinación con quimioterapia.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia los medicamentos (RAM) en los pacientes tratados con rituximab eran RRI que se produjeron en la mayoría de los pacientes durante la primera infusión. La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente con las posteriores infusiones y es menor del 1 % después de ocho dosis de rituximab.

Los eventos infecciosos (predominantemente bacterianos y virales) ocurrieron en aproximadamente el 30 - 55 % de los pacientes durante los ensayos clínicos en pacientes con linfoma no-Hodgkin y en el 30 - 50 % de los pacientes durante los ensayos clínicos en pacientes con LLC

Las graves reacciones adversas reportadas u observadas más frecuentes fueron:

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- RRI (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral)
- Infecciones
- Eventos cardiovasculares

Otras reacciones adversas graves reportadas incluyen reactivación de hepatitis B y LMP.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas reportadas con rituximab solo o en combinación con quimioterapia se resumen en la Tabla 1. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1 / 10$), frecuentes ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1000$), muy raras ($< 1 / 10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las RAM identificadas solamente durante la vigilancia post comercialización, y para los cuales no se pudo estimar una frecuencia, se enumeran bajo "no conocido".

Tabla 1 RAM reportadas en los ensayos clínicos o durante la vigilancia post comercialización en los pacientes con linfoma no-Hodgkin y la enfermedad LLC tratada con rituximab en monoterapia / como mantenimiento o en combinación con quimioterapia

Clase de órgano sistema	Muy común	Común	Poco común	Raro	Muy raro	No conocido

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones e infestaciones	infecciones bacterianas, infecciones virales, + bronquitis	septicemia, + neumonía, + infección febril, + infección de herpes, + tracto respiratorio infección, infecciones por hongos, infecciones de etiología desconocida, + bronquitis aguda, + sinusitis, hepatitis B ¹		Infección viral grave ² Pneumocystis jirovecii	LMP	
Trastornos del sistema sanguíneo y linfática	neutropenia, leucopenia, + neutropenia febril, + trombocitopenia	anemia, + pancitopenia, + granulocitopenia	trastornos de la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía		aumento transitorio de niveles IgM en suero ³	Neutropenia tardía ³
Trastornos del sistema inmune	reacciones relacionadas con la infusión ⁴ , angioedema	hipersensibilidad		anafilaxia	síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas ⁴ , enfermedad del suero	trombocitopenia reversible aguda relacionada con la infusión ⁴
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		hiperglucemia, disminución de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia				

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Desórdenes psiquiátricos		depresión, nerviosismo,				
Trastornos del sistema nervioso		parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, mareos, ansiedad	disgeusia		neuropatía periférica, parálisis del nervio facial ⁵	neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos ⁵
Trastornos oculares		trastorno de lagrimeo, conjuntivitis			pérdida severa de la visión ⁵	
Trastornos del oído y del laberinto		tinnitus, dolor de oído				pérdida auditiva ⁵
trastornos cardíacos		+ infarto al miocardio 4 y 6, arritmia, + fibrilación auricular, taquicardia, + trastorno cardíaco	+ insuficiencia ventricular izquierda, + taquicardia supra ventricular, + taquicardia ventricular, + angina, + infarto isquemia, bradicardia	trastornos cardíacos graves ^{4 y 6}	Falla cardíaca 4 y 6	
trastornos vasculares		hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión			vasculitis (predominantemente cutánea), vasculitis leucocitoclástica	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		broncoespasmo ⁴ , enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de la tos, rinitis	asma, bronquiolitis obliterante, trastorno pulmonar, hipoxia	enfermedad pulmonar intersticial ⁷	falla respiratoria ⁴	infiltración pulmonar

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Desórdenes gastrointestinales	náusea	vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de la garganta	agrandamiento del abdomen		perforación gastrointestinal ⁷	
Piel y tejido subcutáneo	prurito, rash, + alopecia	urticaria, sudoración, sudoración nocturna, +trastornos de la piel			reacciones cutáneas ampulosas severas, síndrome de Stevens - Johnson necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell) ⁷	
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos		hipertonía, mialgia, artralgia, espalda. dolor, dolor de cuello, dolor				
Trastornos renales y urinarios					falla renal ⁴	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fiebre, escalofríos, astenia, dolor de cabeza	dolor tumoral, enrojecimiento, malestar, síndrome de resfriado, + fatiga, + escalofríos, + falla multiorgánica ⁴	dolor en el lugar de infusión			
investigaciones	disminución de los niveles de IgG					

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para cada término, el cálculo de la frecuencia se basa en las reacciones de todos los grados (de leve a grave), a excepción de los términos marcados con "+" en el que el cálculo de la frecuencia se basa únicamente en las reacciones graves (\geq grado 3 de NCI criterios comunes de toxicidad). Sólo la frecuencia más alta observada en los ensayos se reportó

1 incluye reactivación y las infecciones primarias; Frecuencia función del regimen R - FC en la LLC en recaída / refractaria

2 ver también la sección infección más abajo

3 ver también la sección reacciones adversas hematológicas por debajo

4 ver también la sección reacciones relacionadas con la infusión abajo. casos fatales reportados raramente

5 signos y síntomas de la neuropatía craneal. Ocurrido en varias ocasiones hasta varios meses después de la finalización de la terapia con rituximab

6 observado principalmente en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente y / o quimioterapia cardiotoxicos y se asociaron con la mayoría reacción relacionada con la infusión

7 incluye casos fatales

Los siguientes términos han sido reportados como eventos adversos durante los ensayos clínicos, sin embargo, fueron reportadas con una incidencia similar o inferior en los brazos de rituximab en comparación con los brazos control: toxicidad hematológica, infección neutropénica, infección del tracto urinario, trastornos sensoriales, pirexia.

Los signos y síntomas sugestivos de una reacción relacionada con la infusión se reportaron en más del 50% de los pacientes en los ensayos clínicos, y fueron observados predominantemente durante la primera infusión, normalmente en la primera de una a dos horas. Estos síntomas incluyeron principalmente fiebre, escalofríos y rigidez. Otros síntomas incluyen enrojecimiento, angioedema, broncoespasmo, vómitos, náuseas, urticaria / sarpullido, fatiga, dolor de cabeza, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis tumoral. Las reacciones graves relacionadas con la infusión (Tales como broncoespasmo, hipotensión) producido en hasta el 12 % de los casos. Las reacciones reportadas en algunos casos fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible. La exacerbación de enfermedades cardíacas preexistentes tales como angina de pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o trastornos cardíacos graves (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia multiorgánica, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, la insuficiencia renal y la insuficiencia respiratoria fueron reportados en las frecuencias más bajas o desconocidas. La incidencia de los síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con las infusiones posteriores y es < 1 % de los pacientes en el octavo ciclo de rituximab - Con el tratamiento.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

Rituximab induce la depleción de células B en el 70 - 80 % de los pacientes, pero se asoció con una disminución de las inmunoglobulinas séricas solamente en una minoría de pacientes.

Las infecciones **por cándida localizadas** así como herpes zoster fueron reportadas con una incidencia mayor en el brazo de rituximab de estudios aleatorios. Se reportaron infecciones graves en aproximadamente el 4 % de los pacientes tratados con monoterapia de rituximab. No se observaron frecuencias más altas de infecciones en general, incluyendo grado 3 o 4 infecciones, durante el tratamiento con rituximab de hasta 2 años en comparación con la observación. No hubo toxicidad acumulada en términos de infecciones reportadas sobre un período de tratamiento de 2 años. Además, han sido reportadas otras infecciones virales graves, ya sean nuevos, reactivaciones o exacerbaciones, algunas de las cuales fueron fatales, con rituximab tratamiento. La mayoría de los pacientes había recibido rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Ejemplos de estas infecciones virales graves son las infecciones causadas por los virus del herpes (citomegalovirus, virus Varicela Zoster y Herpes Simplex Virus), el virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)) y el virus de la hepatitis C. Los casos de LMP fatales que ocurrieron después de progresión de la enfermedad y el nuevo tratamiento también se han reportado en los ensayos clínicos. Se han reportado casos de reactivación de hepatitis B, la mayoría de las cuales fueron en pacientes que reciben rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica. En los pacientes con LLC en recaída / refractaria, la incidencia de grado 3 / 4 infección de la hepatitis B (reactivación y la infección primaria) fue del 2 % en R - FC vs 0 % FC. La progresión de sarcoma de Kaposi se ha observado en pacientes expuestos a rituximab con sarcoma de Kaposi preexistente. Estos casos ocurrieron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de los pacientes eran VIH positivos.

Reacciones adversas hematológicas

En los ensayos clínicos con rituximab monoterapia administrado durante 4 semanas, las anomalías hematológicas que aparecieron en una minoría de los pacientes y fueron generalmente leves y reversibles.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se reportó neutropenia (grados 3 / 4) en el 4.2 %, la anemia en un 1.1 % y trombocitopenia en el 1.7 % de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento de rituximab por un máximo de 2 años, leucopenia (5 % vs. 2 %, grado 3 / 4) y neutropenia (10 % frente al 4 %, grado 3 / 4) fueron reportadas con una incidencia más alta en comparación con la observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (< 1 %, grado 3 / 4) y no fue diferente entre los grupos de tratamiento. Durante el curso del tratamiento en los estudios con rituximab en combinación con la quimioterapia, leucopenia grado 3 / 4 (R - CHOP 88 % vs. CHOP 79 %, R - FC 23 % vs. FC 12 %), neutropenia (R - CVP 24 % vs. CVP 14 %; R - CHOP 97 % vs. CHOP 88 %, R - FC 30 % vs FC 19 % en LLC no tratada previamente), pancitopenia (R - FC 3 % vs FC 1 % en la LLC no tratada previamente) se divulga generalmente con frecuencias más altas en comparación con la quimioterapia sola. Sin embargo, la mayor incidencia de neutropenia en pacientes tratados con rituximab y la quimioterapia no se asoció con una mayor incidencia de infecciones e infestaciones en comparación con los pacientes tratados con quimioterapia sola. Los estudios realizados en la LLC no tratada previamente y en recaída / refractaria han establecido que en hasta el 25 % de los pacientes tratados con R - FC neutropenia fue prolongada (definida como recuento de neutrófilos que queda por debajo de $1 \times 10^9 / L$ entre los días 24 y 42 después de la última dosis) o se ha producido con una aparición tardía (definida como recuento de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9 / L$, a más tardar 42 días después de la última dosis en pacientes sin anterior neutropenia prolongada o que se recuperó antes del día 42) después del tratamiento con rituximab además de FC. No hubo diferencias reportadas por la incidencia de anemia. Fueron reportados algunos casos de neutropenia tardía ocurridas tras más de cuatro semanas después de la última infusión de rituximab. En el estudio LLC de primera línea, los pacientes en etapa C Binet experimentaron más eventos adversos en el R - FC brazo en comparación con el brazo FC (R - FC 83 % vs FC 71 %). En un estudio de LLC refractaria / en recaída, la trombocitopenia de grado $\frac{3}{4}$ se reportó en el 11 % de los pacientes en el R - grupo FC en comparación con el 9 % de los pacientes en el grupo de FC.

En los estudios de rituximab en pacientes con macroglobulinemia de Waldenstrom, se han observado aumentos transitorios en los niveles séricos de IgM tras el inicio del tratamiento, que puede estar asociado con hiperviscosidad y síntomas relacionados. El aumento transitorio de IgM generalmente descendió hasta al menos el nivel basal dentro de 4 meses.

Reacciones adversas cardiovasculares

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones cardiovasculares durante los ensayos clínicos de monoterapia con rituximab se reportaron en el 18.8 % de los pacientes con los eventos más frecuentes siendo hipotensión e hipertensión. Se reportaron casos de arritmias grado 3 o 4 (incluyendo taquicardia ventricular y supraventricular) y de angina de pecho durante la infusión. Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de trastornos cardíacos grado 3 / 4 fue comparable entre los pacientes tratados con rituximab y la observación. Los eventos cardíacos fueron reportados como graves acontecimientos adversos (incluyendo fibrilación auricular, infarto de miocardio, insuficiencia ventricular izquierda, isquemia miocárdica) en el 3 % de los pacientes tratados con rituximab en comparación con < 1 % en la observación. En los estudios de evaluación de rituximab en combinación con la quimioterapia, la incidencia de grado 3 y 4 arritmias cardíacas, arritmias supraventriculares predominantemente como taquicardia y fibrilación / aleteo auricular, fue mayor en el grupo R - CHOP (14 pacientes, 6.9 %) en comparación con el grupo de CHOP (3 pacientes, 1.5 %). Todas estas arritmias se dieron en el contexto de una infusión de rituximab o se asociaron con factores predisponentes tales como fiebre, infección, infarto de miocardio agudo o respiratoria preexistente y las enfermedades cardiovasculares. No se observó diferencia entre los grupos R - CHOP y CHOP en la incidencia de otros eventos cardíacos grado 3 y 4, como insuficiencia cardíaca, enfermedad miocárdica y manifestaciones de la enfermedad de la arteria coronaria. En la LLC, la incidencia global de grado 3 o 4 trastornos cardíacos fue baja tanto en el estudio de primera línea (4 % R - FC, 3 % FC) y en el estudio en recaída / refractario (4 % R - FC, 4 % FC).

Sistema respiratorio

Se han reportado los casos de enfermedad pulmonar intersticial, algunos con desenlace fatal.

Trastornos neurológicos

Durante el período de tratamiento (fase de tratamiento de inducción que consta de R - CHOP por un máximo de ocho ciclos), cuatro pacientes (2 %) tratados con R - CHOP, todos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo de tratamiento. No hubo diferencias entre los grupos de tratamiento en la incidencia de otros eventos tromboembólicos. En contraste, tres pacientes (1.5 %) tuvieron acontecimientos cerebrovasculares en el grupo de CHOP, todos ellos ocurridos durante el período de seguimiento. En la LLC, la incidencia global de 4 trastornos del sistema nervioso de grado 3 o fue baja tanto en el estudio de primera línea (4 % R - FC, 4 % FC) y en el estudio en recaída / refractario (3 % R - FC, 3 % FC).

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han reportado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) / síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). Los signos y síntomas incluyen trastornos de la visión, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de SEPR / SLPR exige la confirmación por imágenes del cerebro. Los casos reportados habían reconocido los factores de riesgo para SEPR / SLPR, incluyendo la enfermedad subyacente de los pacientes, la hipertensión, la terapia inmunosupresora y / o quimioterapia.

Desórdenes gastrointestinales

La perforación gastrointestinal en algunos casos con resultado de muerte se ha observado en los pacientes que recibieron rituximab para el tratamiento del linfoma no-Hodgkin. En la mayoría de estos casos, rituximab se administró con quimioterapia.

Niveles de IgG

En el ensayo clínico para evaluar rituximab tratamiento de mantenimiento en el linfoma folicular refractaria / en recaída, la mediana de los niveles de IgG estaba por debajo del límite inferior normal (LIN) ($< 7 \text{ g / L}$) después del tratamiento de inducción, tanto en la observación y la rituximab grupos. En el grupo de observación, el nivel de IgG mediana aumentó posteriormente por encima del LIN, pero se mantuvo constante en el grupo de rituximab. La proporción de pacientes con niveles de IgG por debajo del LIN fue aproximadamente del 60 % en el grupo de rituximab a lo largo del período de tratamiento de 2 años, mientras que disminuyó en el grupo de observación (36 % después de 2 años).

Se han observado un pequeño número de casos espontáneos y de literatura de hipogammaglobulinemia en pacientes pediátricos tratados con rituximab, En algunos casos graves y que requieren terapia de sustitución de inmunoglobulina a largo plazo. Las consecuencias de depleción de células B a largo plazo en pacientes pediátricos son desconocidas.

Piel y tejido subcutáneo

Se ha reportado muy raramente la necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el Síndrome de Stevens - Johnson, algunas con desenlace fatal.

Subpoblaciones de pacientes - rituximab monoterapia
Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La incidencia de RAM de todos los grados y RAM de grado 3 / 4 fue similar en pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes más jóvenes (< 65 años).

Enfermedad voluminosa

Hubo una mayor incidencia de reacciones adversas de grado 3 / 4 en pacientes con enfermedad masiva que en pacientes sin enfermedad voluminosa (25.6 % vs. 15.4 %). La incidencia de reacciones adversas de cualquier grado fue similar en ambos grupos.

Retratamiento

El porcentaje de pacientes que reportaron sobre las RAM de volver a administrar más ciclos de rituximab fue similar al porcentaje de pacientes que reportaron RAM inicial (de cualquier grado y RAM de grado 3 / 4).

Subpoblaciones de pacientes - terapia de combinación con rituximab

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):

La incidencia de eventos adversos linfáticos y sanguíneos de grado 3 / 4 los fue mayor en los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes más jóvenes (< 65 años), no tratados previamente con LLC o reincidente / refractaria.

Experiencia de la artritis reumatoide

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global rituximab en la artritis reumatoide se basa en datos de pacientes de ensayos clínicos y de los estudios post - comercialización.

El perfil de seguridad de rituximab en pacientes con artritis reumatoide moderada a grave (AR) está resumido en las siguientes secciones. En los ensayos clínicos más de 3100 pacientes recibieron al menos un ciclo de tratamiento, seguidos por períodos que van desde 6 meses hasta los 5 años; aproximadamente 2400 pacientes recibieron dos o más ciclos de tratamiento con más de 1000 haber recibido 5 o más cursos.

La información de seguridad recogida durante la comercialización se refleja el perfil de reacciones adversas esperada como se ve en los ensayos clínicos de rituximab.

Los pacientes recibieron 2 x 1000 mg de rituximab separados por un intervalo de dos semanas; además de metotrexato (10 - 25 mg / semana). Las infusiones de rituximab se administraron después de una 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 enumeran 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, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Las reacciones adversas más frecuentes consideradas debido a la recepción de rituximab fueron RRI. La incidencia global de RRI en los ensayos clínicos fue del 23 % en la primera infusión y la disminución en las infusiones posteriores. RRI graves fueron poco frecuentes (0.5 % de los pacientes) observándose predominantemente durante el curso inicial. Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de AR de rituximab, se ha reportado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y reacción tipo enfermedad del suero durante la experiencia post - comercialización.

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas a medicamentos reportadas en los ensayos clínicos o durante la vigilancia posterior a la comercialización se producen en pacientes con artritis reumatoide que recibieron rituximab

Clase de órgano sistema	Muy común	Común	Poco común	Raro	Muy raro
infecciones e infestaciones	infección del tracto respiratorio	bronquitis, sinusitis, la gastroenteritis,			LMP, reactivación de la



Clase de órgano sistema	Muy común	Común	Poco común	Raro	Muy raro
	superior, infecciones del tracto urinario	tinea pedis			hepatitis B
Sangre y del sistema linfático		Neutropenia ¹		neutropenia final ²	reacción tipo enfermedad del suero
Trastornos cardiacos				angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio	aleteo auricular
Trastornos del sistema inmune	³ reacciones relacionadas con la infusión (hipertensión, náuseas, erupción cutánea, fiebre, prurito, urticaria, irritación de la garganta, sofocos, hipotensión, rinitis, escalofríos, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico, eritema)		³ reacciones relacionadas con la infusión (edema generalizado, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoide)		
Trastornos del metabolismo y nutricionales		hipercolesterolemia			
Trastornos del sistema nervioso	dolor de cabeza	parestesia, cefalea, mareos, ciática			
Piel y del tejido subcutáneo		alopecia			Necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens - Johnson ⁵
Desórdenes psiquiátricos		depresión, ansiedad			
Desórdenes gastrointestinales		dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlceras en la boca, dolor abdominal superior			

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos musculoesqueléticos		artralgia / dolor musculoesquelético, la osteoartritis, bursitis			
investigaciones	disminución de niveles de IgM ⁴	disminución de niveles de IgG ⁴			
¹ Categoría de frecuencia derivada de los valores de laboratorio recoge como parte de la vigilancia de laboratorio de rutina en ensayos clínicos ² Categoría de frecuencia derivada datos pos comercialización. ³ Reacciones que se producen durante o dentro de las 24 horas de la infusión. Ver también de infusión - Las reacciones relacionadas a continuación. RRI pueden ocurrir como resultado de la hipersensibilidad y / o al mecanismo de acción. ⁴ Incluye observaciones recogidas como parte de la vigilancia de laboratorio de rutina. ⁵ Incluye casos fatales					

Cursos múltiples

Los cursos múltiples de tratamiento están asociados con un perfil de RAM similar a las observadas después de la primera exposición. La tasa de todas las reacciones adversas tras la primera exposición a rituximab fue mayor durante los primeros 6 meses y disminuyó a partir de entonces. Esto se debe principalmente a por RRI (más frecuentes durante el primer ciclo de tratamiento), exacerbación de la AR y las infecciones todos los cuales fueron más frecuentes en los primeros 6 meses de tratamiento.

Las reacciones relacionadas con la infusión

Las reacciones adversas más frecuentes después de la recepción de rituximab en los estudios clínicos fueron RRI (ver tabla 2). Entre los 3189 pacientes tratados con rituximab, 1135 (36 %) experimentaron al menos un RRI con 733 / 3189 (23 %) de los pacientes que experimentan una RRI tras la primera infusión de la primera exposición al rituximab. La incidencia de RRI se redujo con infusiones posteriores.

En los ensayos clínicos menos de un 1 % (17 / 3189) de los pacientes experimentaron una RRI grave. No hubo CCT RRI de grado 4 y ninguna muerte debido a RRI en los ensayos clínicos. La proporción de eventos de CCT grado 3, y de IRR que conducen a la retirada disminuyó en curso y eran raras del curso de 3 en adelante. La premedicación con glucocorticoides por vía intravenosa redujo significativamente la incidencia y la gravedad de RRI. Han sido reportados RRI graves con resultado de muerte en la configuración post comercialización.

En un ensayo diseñado para evaluar la seguridad de una infusión más rápida rituximab en pacientes con artritis reumatoide, pacientes con artritis reumatoide activa moderada a severa que no experimentan una RRI grave durante o dentro de las 24 horas de su primera infusión estudiada fueron autorizados a recibir una infusión intravenosa de 2 horas de rituximab. Los pacientes con antecedentes de una reacción grave a la infusión a una terapia biológica para la AR fueron excluidos de entrada. La

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



incidencia, tipo y gravedad de la RRI fueron consistentes con lo observado históricamente. No se observaron RRI graves.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

La tasa global de infección fue de aproximadamente 94 por cada 100 pacientes - año en los pacientes tratados con rituximab. Las infecciones fueron predominantemente leves a moderadas y consistieron sobre todo en infecciones del tracto respiratorio superior e infecciones del tracto urinario. La incidencia de infecciones graves o que eran requiere antibióticos por vía intravenosa, fue de aproximadamente 4 por 100 pacientes - año. La tasa de infecciones graves no mostró ningún aumento significativo después de múltiples ciclos de rituximab. Las infecciones del tracto respiratorio inferior (como la neumonía) han sido reportadas durante los ensayos clínicos, con una incidencia similar en los brazos de rituximab en comparación con los brazos control.

Los casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva con resultado de muerte se han reportado siguiendo el uso rituximab para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Esto incluye la artritis reumatoide enfermedades autoinmunes no especificadas, incluyendo lupus eritematoso sistémico (LES) y vasculitis.

En pacientes con linfoma no-Hodgkin que recibieron rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica, se han reportado casos de reactivación de hepatitis B (ver linfoma no-Hodgkin). La reactivación de la infección por hepatitis B también se ha reportado muy raramente en pacientes con artritis reumatoide que reciben rituximab.

Reacciones adversas cardiovasculares

Las reacciones cardíacas graves se registraron a una tasa de 1.3 por cada 100 pacientes - año en los pacientes tratados con rituximab en comparación con 1.3 por 100 pacientes - año en los pacientes tratados con placebo. Las proporciones de pacientes que experimentan reacciones cardíacas (todas o graves) no aumentaron durante varios cursos.

Trastornos neurológicos

Se han reportado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) / síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). Los signos y síntomas incluyen trastornos de la visión, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de SEPR / SLPR exige la confirmación por imágenes del cerebro. Los casos reportados han reconocido los factores de riesgo para SEPR / SLPR, incluyendo la enfermedad subyacente de los pacientes, la hipertensión, la terapia inmunosupresora y / o la quimioterapia.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neutropenia

No se observaron eventos de neutropenia con rituximab el tratamiento, la mayoría de los cuales fueron transitorios y leves o moderados en gravedad. La neutropenia puede ocurrir varios meses después de la administración de rituximab.

En períodos controlados con placebo de los ensayos clínicos, 0.94 % (13 / 1382) de rituximab pacientes tratados y 0.27 % (2 / 731) de los pacientes tratados con placebo desarrollaron neutropenia grave.

Los acontecimientos neutropénicos, incluyendo la aparición tardía grave y la neutropenia persistente, rara vez se han reportado en el post ajuste de comercialización, algunos de los cuales estaban asociados con infecciones fatales.

Piel y del tejido subcutáneo

Necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el Síndrome de Stevens - Johnson, algunas con desenlace fatal, se han reportado muy raramente.

Anormalidades de laboratorio

Hipogammaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior normal) se ha observado en pacientes con AR tratados con rituximab. No hubo aumento en la tasa de infecciones generales o infecciones graves después del desarrollo de baja IgG o IgM.

Un pequeño número de casos espontáneos y la literatura de hipogammaglobulinemia se han observado en pacientes pediátricos tratados con rituximab, En algunos casos graves y que requieren terapia de sustitución de inmunoglobulina a largo plazo. Las consecuencias de depleción de células B a largo plazo en pacientes pediátricos son desconocidas.

Experiencia de Granulomatosis con poliangeitis y poliangeitis microscópica

Resumen del perfil de seguridad

En el ensayo clínico en Granulomatosis con poliangeitis y poliangeitis microscópica, 99 pacientes fueron tratados con rituximab (375 mg / m², una vez por semana durante 4 semanas) y glucocorticoides.

Lista tabulada de reacciones adversas

Dichas reacciones en la Tabla 3 fueron todos los eventos adversos que ocurrieron con una incidencia $\geq 5\%$ en el grupo de rituximab.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3 Reacciones adversas medicamentosas que ocurrieron a los 6 meses en ≥ 5 % de los pacientes que recibieron rituximab, y a una frecuencia más alta que el grupo de comparación, en el estudio clínico pivotal.

Sistema corporal Reacción adversa	Rituximab (n = 99)
Trastornos del sistema Sanguíneo y linfático	
Trombocitopenia	7 %
Gastrointestinal trastornos	
Diarrea	18 %
Dispepsia	6 %
Estreñimiento	5 %
Trastornos generales y el sitio de administración	
Edema periférico	16 %
Trastornos del sistema inmunológico	
Síndrome de liberación de citoquinas	5 %
Infecciones e infestaciones	
Infección del tracto urinario	7 %

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema corporal	Rituximab (n = 99)
Reacción adversa	
Bronquitis	5 %
Infección de herpes	5 %
Nasofaringitis	5 %
investigaciones	
Disminución de la hemoglobina	6 %
Trastornos metabólicos y nutricionales	
hiperpotasemia	5 %
Musculoesqueléticos y trastornos del tejido	
Espasmos musculares	18 %
Artralgia	15 %
Dolor de espalda	10 %
Debilidad muscular	5 %
Dolor musculoesquelético	5 %
Dolor en las extremidades	5 %
Trastornos del sistema nervioso	
Mareo	10 %
Temblores	10 %
Desórdenes psiquiátricos	
Insomnio	14 %
Desórdenes respiratorios, torácicos y Mediastínicos	
Tos	12 %
Disnea	11 %
Epistaxis	11 %
Congestión nasal	6 %
Trastornos de la Piel y tejido subcutáneo	
Acné	7 %
Trastornos vasculares	
Hipertensión	12 %
Flushing	5 %

Descripción de reacciones adversas a medicamentos elegidos

Reacciones relacionadas con la infusión

Las RRI en el ensayo clínico de GP y PAM se definieron como cualquier evento adverso que ocurre dentro de las 24 horas de la infusión y que se consideran relacionadas con la infusión por los investigadores en la población de seguridad. Noventa y nueve pacientes fueron tratados con rituximab y el 12 % experimentó al menos un RRI. Todos los IRR fueron CCT Grado 1 ó 2. Los RRI más comunes

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



incluyen el síndrome de liberación de citoquinas, enrojecimiento, irritación de la garganta, y el temblor. Rituximab se administró en combinación con glucocorticoides por vía intravenosa lo que puede reducir la incidencia y gravedad de estos eventos.

Infecciones

En los 99 pacientes de rituximab, la tasa global de infección fue de aproximadamente 237 por 100 pacientes (IC del 95 %: 197 - 285) en el criterio de valoración primario de 6 meses. Las infecciones fueron predominantemente leves a moderadas y consistieron sobre todo en infecciones del tracto respiratorio superior, herpes zoster e infecciones del tracto urinario.

La tasa de infecciones graves fue de aproximadamente 25 por cada 100 pacientes - año. La infección grave reportada más frecuentemente en el grupo de rituximab fue neumonía a una frecuencia del 4 %.

Tumores malignos

La incidencia de tumores malignos en los pacientes tratados con rituximab en el estudio clínico de Granulomatosis con poliangeitis y Poliangeitis microscópica fue de 2.00 por 100 pacientes - año en la fecha de cierre de estudio común (cuando el último paciente había completado el período de seguimiento).

Con base en razones de incidencia estandarizadas, la incidencia de tumores malignos parece ser similar a la descrita previamente en pacientes con vasculitis asociada a ANCA.

Reacciones adversas cardiovasculares

Los eventos cardíacos ocurrieron a una velocidad de aproximadamente 273 por 100 pacientes (IC del 95 % 149 - 470) en el criterio de valoración primario de 6 meses. La tasa de eventos cardíacos graves fue IC 2.1 por 100 pacientes (95 % 3 - 15). Los eventos más frecuentes fueron taquicardia (4 %) y la fibrilación auricular (3 %).

Trastornos neurológicos

Han sido reportados casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) / síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) en condiciones autoinmunes. Los signos y síntomas incluyen trastornos de la visión, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de SEPR / SLPR exige la confirmación por imágenes del cerebro.

Los casos reportados han reconocido los factores de riesgo para SEPR / SLPR, incluyendo la enfermedad subyacente de los pacientes, la hipertensión, la terapia inmunosupresora y / o quimioterapia.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reactivación de hepatitis B

Un pequeño número de casos de reactivación de la hepatitis B, algunos con desenlace fatal, han sido reportados en pacientes con granulomatosis poliangeitis y poliangeitis microscópica que reciben rituximab en el ajuste post comercialización.

Hipogammaglobulinemia

Se ha observado hipogammaglobulinemia (IgA, IgG o IgM por debajo del límite inferior normal) en los pacientes con granulomatosis con poliangeitis y con poliangeitis microscópica tratados con rituximab. A los 6 meses, en el ensayo de no inferioridad, controlado con activo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, en el grupo de rituximab, 27 %, 58 % y 51 % de los pacientes con niveles basales normales de inmunoglobulina, tenían bajos niveles de IgA, IgG e IgM, respectivamente en comparación con 25 %, 50 % y 46 % en el grupo de ciclofosfamida. No hubo aumento en la tasa de infecciones generales o infecciones graves en pacientes con IgA, IgG o IgM baja.

Neutropenia

En el ensayo controlado con activo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, La no inferioridad de prueba de rituximab en Granulomatosis con poliangeitis y poliangeitis microscópica, el 24 % de los pacientes del grupo rituximab (curso individual) y el 23 % de los pacientes en el grupo de Ciclofosfamida desarrollaron neutropenia CCT grado 3 o mayor. La neutropenia no se asoció con un aumento observado en la infección grave en los pacientes tratados con rituximab. El efecto de múltiples cursos de rituximab sobre el desarrollo de la neutropenia en granulomatosis con poliangeitis y los pacientes poliangeitis microscópica no se ha estudiado en ensayos clínicos.

Piel y del tejido subcutáneo:

Se ha reportado muy raramente necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el Síndrome de Stevens

- Johnson, algunas con desenlace fatal.

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Reportar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante.

Permite el monitoreo continuo de la relación beneficio / riesgo del medicamento. Se les pide a los profesionales de la salud reportar cualquier sospecha de reacción adversa.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

Actualmente, existen datos limitados sobre las posibles interacciones medicamentosas con Truxima.

En pacientes con LLC, la coadministración con rituximab no parece tener un efecto sobre la farmacocinética de fludarabina o ciclofosfamida. Además, no hubo ningún efecto aparente de fludarabina y ciclofosfamida sobre la farmacocinética de rituximab.

La administración concomitante con metotrexato no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de rituximab en pacientes con artritis reumatoide.

Los pacientes con anticuerpos anti - ratón humano o anticuerpo anti - quimérico humano (HAMA / HACA) los ajustes pueden tener reacciones alérgicas o de hipersensibilidad cuando son tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico.

En pacientes con artritis reumatoide, 283 pacientes recibieron terapia posterior con un biológico FARME después de rituximab. En estos pacientes, la tasa de infección clínicamente relevante, mientras que en rituximab fue 6.01 por 100 pacientes años en comparación con el 4.97 por 100 pacientes años después del tratamiento con el FARME biológico.

Vía de administración: Intravenosa (Infusión)

Dosificación y Grupo etario:

Truxima se le administrará por un médico o enfermera que tenga experiencia en el uso de este tratamiento. Ellos le vigilarán de cerca mientras esté recibiendo este medicamento. Esto es en caso de experimentar efectos secundarios.

Siempre se le administrará Truxima como un goteo (infusión intravenosa).

Medicamentos administrados antes de cada administración de Truxima

Antes de recibir Truxima, se le administrarán otros medicamentos (premedicación) para prevenir o reducir los efectos secundarios.

Cuánto y con qué frecuencia va a recibir su tratamiento

Si usted está recibiendo tratamiento para el linfoma no-Hodgkin:

- Si usted está tomando Truxima solo

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Truxima se le administrará una vez a la semana durante 4 semanas. Son posibles los cursos de tratamiento repetidos con Truxima.

- Si usted está tomando Truxima con quimioterapia

Truxima se le administrará en el mismo día de la quimioterapia. Esto por lo general se administra cada 3 semanas hasta 8 veces.

- Si responde bien al tratamiento, se le puede administrar Truxima como tratamiento de mantenimiento cada 2 o 3 meses durante dos años. Su médico puede cambiar esto, dependiendo de su respuesta al medicamento.

Si está recibiendo tratamiento para la leucemia linfocítica crónica:

Cuando se esté tratando con Truxima en combinación con quimioterapia, recibirá infusiones de Truxima en el día 0 del ciclo 1, entonces el día 1 de cada ciclo durante 6 ciclos en total. Cada ciclo tiene una duración de 28 días. La quimioterapia debe ser administrada después de la infusión de Truxima. Su médico decidirá si debe recibir una terapia de apoyo.

Si está recibiendo tratamiento para la artritis reumatoide:

Cada ciclo de tratamiento se compone de dos infusiones separadas que se administran 2 semanas aparte. Los cursos repetidos de tratamiento con Truxima son posibles. Dependiendo de los signos y síntomas de su enfermedad, su médico decidirá cuándo debe recibir más Truxima. Esto puede ser de meses a partir de ahora.

Si está recibiendo tratamiento de la vasculitis activa grave asociada a anca (anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos) en combinación con glucocorticoides

El tratamiento con Truxima utiliza cuatro infusiones separadas dadas a intervalos semanales. Los corticosteroides por lo general se administran mediante inyección antes del inicio del tratamiento con Truxima. Los corticosteroides administrados por vía oral se pueden iniciar en cualquier momento por su médico para tratar su condición.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019003952 emitido mediante Acta No. 01 de 2019, numeral 3.2.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191091489
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191091489
- Procedimiento Farmacovigilancia Activa para Biosimilares allegado mediante radicado No. 20191091489

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 01 de 2019, numeral 3.2.6., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada mL contiene 10 mg de Rituximab

Forma farmacéutica:

Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Está indicado en adultos para las siguientes indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con LNH de células b indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia.

Rituximab en combinación con chop para tratamiento de pacientes con linfomas con células B grandes.

Tratamiento de primera línea en pacientes con linfoma no hodgkin indolente de células B, en combinación co quimioterapia a base de CVP.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Rituximab en asociación con metrotexate en el tratamiento de la artritis reumatoidea activa. Terapia de mantenimiento con LNH folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción. Tratamiento en primera línea de la leucemia linfocítica crónica (LLC) en asociación con quimioterapia.

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

Contraindicaciones:

Contraindicaciones para su uso en el linfoma no-Hodgkin y la leucemia linfocítica crónica:

Hipersensibilidad al principio activo o a las proteínas murinas o a cualquiera de los otros excipientes.

Infecciones graves y activas:

Pacientes en un estado gravemente inmunodeprimido.

Contraindicaciones para su uso en artritis reumatoide, Granulomatosis con poliangeitis y poliangeitis microscópica:

Hipersensibilidad al principio activo o a las proteínas murinas o a cualquiera de los otros excipientes.

Infecciones graves y activas:

Pacientes en un estado gravemente inmunodeprimido.

Insuficiencia cardíaca severa (New York Heart Association Clase IV) o enfermedad cardíaca grave, no controlada.

Precauciones y advertencias:

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

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Todos los pacientes tratados con Truxima para la artritis reumatoide, Granulomatosis con poliangeitis y poliangeitis microscópica deben tener la

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tarjeta de alerta con cada infusión. La tarjeta de alerta contiene información de seguridad importante para los pacientes con respecto al potencial aumento del riesgo de infecciones, como la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Muy raros casos de LMP fatales se han reportado después del uso de rituximab. Los pacientes deben ser monitoreados a intervalos regulares para cualquier síntoma o signos neurológicos nuevos o peores que pueden ser indicativos de LMP. Si se sospecha de LMP, deberá interrumpirse además la administración hasta que se haya descartado una LMP. El médico debe evaluar al paciente para determinar si los síntomas son indicativos de disfunción neurológica, y si es así, si estos síntomas son indicativos de LMP. La consulta con un neurólogo se debe considerar como clínicamente indicada.

Si existe alguna duda, se debe considerar la evaluación adicional, incluyendo resonancia magnética preferiblemente con contraste, análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para el ADN del virus JC y repetir las evaluaciones neurológicas.

El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP que el paciente no puede notar (por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos). Los pacientes deben ser advertidos de reportar a su pareja o cuidadores acerca de su tratamiento, ya que pueden notar síntomas que el paciente no.

Si un paciente desarrolla LMP la dosificación de Truxima deberá suspenderse permanentemente.

Después de la reconstitución del sistema inmune en pacientes inmunocomprometidos con LMP, se ha observado la estabilización o la mejora de los resultados. Aún se desconoce si la detección precoz de la LMP y la suspensión de la terapia con Truxima pueden conducir a una estabilización similar o un mejor resultado.

Linfoma no-Hodgkin y leucemia linfocítica crónica

Reacciones relacionadas con la infusión

Truxima se asocia con reacciones relacionadas con la infusión, que pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas y / u otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citoquinas puede ser clínicamente indistinguible de las reacciones de hipersensibilidad aguda.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Este conjunto de reacciones que incluye el síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral y las reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad se describen a continuación.

Infusión severa - Las reacciones relacionadas con desenlace fatal se han reportado durante la post comercialización para uso de la formulación intravenosa de rituximab, con un inicio que van dentro de 30 minutos a 2 horas después de comenzar la primera infusión intravenosa de rituximab. Se caracterizaron por acontecimientos pulmonares y en algunos casos incluían lisis tumoral rápida y las características del síndrome de lisis tumoral, además de fiebre, escalofríos, rigidez, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas.

El síndrome de liberación de citoquinas grave se caracteriza por disnea grave, a menudo acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas de las características del síndrome de lisis tumoral tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, lactato deshidrogenasa elevada (LDH) y puede estar asociada con insuficiencia respiratoria aguda y la muerte. La insuficiencia respiratoria aguda puede ir acompañada de eventos tales como la infiltración intersticial pulmonar o edema, visible en una radiografía - rayo. El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de una o dos horas de iniciada la primera infusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden estar en mayor riesgo y deben ser tratados con una mayor precaución. Los pacientes que desarrollan un síndrome de liberación de citoquinas grave deben interrumpir la infusión inmediatamente y deben recibir el tratamiento sintomático agresivo. Dado que la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede ser seguido por deterioro, estos pacientes deben ser estrechamente monitoreados hasta que el síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o descartado. El tratamiento posterior de los pacientes después de la resolución completa de los signos y síntomas, raramente resulta en síndrome de liberación de citoquinas grave repetido.

Los pacientes con una alta carga tumoral o con un número alto ($\geq 25 \times 10^9 / L$) de células malignas circulantes, tales como pacientes con LLC, que pueden estar en mayor riesgo de síndrome de liberación de citoquinas especialmente grave, sólo deben ser tratados con extrema precaución. Estos pacientes deben ser monitoreados muy de cerca a lo largo de la primera infusión. Se debe considerar que el uso de una velocidad de infusión reducido para la primera

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



infusión en estos pacientes o una fracción de la dosificación de más de dos días durante el primer ciclo y cualquier ciclo subsiguiente si el recuento de linfocitos es todavía $> 25 \times 10^9 / L$.

Las reacciones adversas relacionadas con la infusión de todo tipo se han observado en el 77 % de los pacientes tratados con rituximab (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas acompañado de hipotensión y broncoespasmo en el 10 % de los pacientes). Estos síntomas son generalmente reversibles con la interrupción de la infusión de rituximab y administración de un antipirético, un antihistamínico, y, ocasionalmente, oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y glucocorticoides, si es necesario.

Las reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad, se han reportado después de la administración intravenosa de proteínas a los pacientes. A diferencia del síndrome de liberación de citoquinas, las verdaderas reacciones de hipersensibilidad suelen producirse en cuestión de minutos después de iniciar la infusión. Medicamentos para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad, como la epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides, deben estar disponibles para su uso inmediato en caso de una reacción alérgica durante la administración de Truxima. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecerse a las manifestaciones clínicas del síndrome de liberación de citoquinas (descrito anteriormente). Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han reportado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas.

Las reacciones reportadas en algunos casos fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

Dado que se puede producir hipotensión durante la administración de Truxima, se debe considerar interrumpir los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de la infusión de Truxima.

Trastornos cardíacos.

Se ha producido angina de pecho, arritmias cardíacas, tales como el aleteo auricular y la fibrilación, insuficiencia cardíaca y / o infarto de miocardio en los pacientes tratados con rituximab. Por lo tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y / o quimioterapia cardiopélica deben ser estrechamente monitoreados.

Toxicidades hematológicas

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



A pesar de que Truxima no es mielosupresor en monoterapia, se debe tener precaución al considerar el tratamiento de pacientes con recuento de neutrófilos $< 1.5 \times 10^9 / L$ y / o recuento de plaquetas $< 75 \times 10^9 / L$, según la experiencia clínica en esta población es limitada. El rituximab se ha utilizado en 21 pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea y otros grupos de riesgo con una función de la médula ósea presumiblemente reducida sin inducir mielotoxicidad.

Deben llevarse a cabo conteos sanguíneos regulares completos, incluyendo neutrófilos y plaquetas, durante la terapia con Truxima.

Infecciones

Pueden ocurrir infecciones graves, incluso fatales, durante el tratamiento con Truxima. Truxima no debe ser administrado a pacientes con una infección activa, grave (por ejemplo, tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas).

Los médicos deben tener precaución cuando consideren el uso de Truxima en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a infecciones graves.

Han sido reportados casos de reactivación de hepatitis B en los sujetos que recibieron rituximab incluyendo hepatitis fulminante con desenlace fatal. La mayoría de estos pacientes habían estado expuestos también a la quimioterapia citotóxica. La información limitada de un estudio en pacientes con LLC en recaída / refractaria sugiere que el tratamiento con rituximab también puede empeorar el resultado de las infecciones por hepatitis B primarias. Se debe realizar el cribado de virus de la hepatitis B (VHB) en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Truxima. Como mínimo esta debe incluir estado de HBsAg y estado de HBcAb. Estos pueden complementarse con otros marcadores apropiados según las directrices locales. Los pacientes con enfermedad activa de la hepatitis B no deben ser tratados con Truxima. Los pacientes con serología positiva de la hepatitis B (HBsAg o bien HBcAb) deben consultar a los expertos en enfermedades del hígado antes de comenzar el tratamiento y deben ser monitoreados y administrados siguiendo los estándares médicos locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Se han reportado casos muy raros de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el uso post - comercialización de rituximab en LNH y LLC. La mayoría de los pacientes habían recibido rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inmunizaciones

La seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos, después de la terapia con Truxima no se ha estudiado para los pacientes con LNH y LLC y la vacunación con vacunas de virus vivos no es recomendable. Los pacientes tratados con Truxima no pueden recibir vacunas vivas. Sin embargo, con vacunas no vivas las tasas de respuesta pueden ser reducidas. En un estudio no aleatorizado, los pacientes con LNH de bajo grado en recaída que recibieron la monoterapia de rituximab cuando se compara con los controles no tratados sanos tenían una tasa de respuesta menor a la vacunación con antígeno de recuerdo del tétanos (16 % vs. 81 %) y neoantígeno de hemocianina de Lapa de ojo de cerradura (KLH) (4 % frente a 76 % cuando se evaluó por > 2 veces el título del anticuerpo). Para los pacientes con LLC son asumibles resultados similares teniendo en cuenta las similitudes entre ambas enfermedades pero no se han investigado en ensayos clínicos.

La media de los títulos de los anticuerpos pre - terapéuticos contra un panel de antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, gripe A, las paperas, la rubéola, varicela) se mantuvieron durante al menos 6 meses después del tratamiento con rituximab.

Reacciones cutáneas

Se han reportado reacciones graves en la piel, tales como necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el Síndrome de Stevens - Johnson, algunas con desenlace fatal. En caso de un evento de este tipo, con una sospechosa relación con Truxima, el tratamiento debe interrumpirse de forma permanente.

Artritis reumatoide, Granulomatosis con poliangeitis y poliangeitis microscópica

Metotrexato (MTX) poblaciones sin tratamiento farmacológico previo con artritis reumatoide

El uso de Truxima no se recomienda en pacientes no tratados previamente con MTX ya que no ha sido establecida una relación riesgo - beneficio favorable.

Reacciones relacionadas con la infusión

Truxima se asocia con reacciones relacionadas con la infusión (RRI), que pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas y / u otros mediadores químicos. Siempre se debe administrar la premedicación con un

Acta No. 12 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fármaco antipirético / analgésico y un medicamento antihistamínico, antes de cada infusión de Truxima. También se debe administrar premedicación con glucocorticoides en la artritis reumatoide antes de cada infusión de Truxima con el fin de reducir la frecuencia y severidad de las RRI.

Se han reportado RRI graves con resultado de muerte en pacientes con artritis reumatoide en el ajuste postcomercialización. En la artritis reumatoide, la mayoría de los eventos relacionados con la infusión, observados en los ensayos clínicos fueron de intensidad leve a moderada. Los síntomas más comunes fueron reacciones alérgicas como cefalea, prurito, irritación de la garganta, enrojecimiento, erupción cutánea, urticaria, hipertensión y pirexia. En general, la proporción de pacientes que experimentaron cualquier reacción a la infusión fue mayor después de la primera infusión seguida de la segunda infusión de cualquier curso de tratamiento. La incidencia de RRI se redujo con cursos posteriores. Las reacciones reportadas fueron generalmente reversibles con una reducción de la tasa, o la interrupción, de la infusión de rituximab y la administración de un antipirético, un antihistamínico y, de vez en cuando, si se requería, oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y glucocorticoides. Monitorear de cerca a los pacientes con enfermedades cardíacas preexistentes y los que experimentan reacciones adversas cardiopulmonares previas. Dependiendo de la severidad de la RRI y las intervenciones necesarias, suspender Truxima de manera temporal o permanente. En la mayoría de los casos, la infusión se puede reanudar a una reducción del 50 % en la tasa (por ejemplo, de 100 mg / h hasta 50 mg / h) cuando los síntomas hayan desaparecido por completo.

Los medicamentos para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, la epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides, se deben tener disponibles para su uso inmediato en caso de una reacción alérgica durante la administración de Truxima.

No existen datos sobre la seguridad de Truxima en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada (NYHA clase III) o enfermedad cardiovascular grave, no controlada. En los pacientes tratados con rituximab, se ha observado que la ocurrencia de condiciones cardíacas isquémicas preexistentes se convierte en sintomáticas, tales como angina de pecho, así como la fibrilación auricular y flúter. Por lo tanto, en pacientes con antecedentes de cardiopatía, y aquellos que experimentaron reacciones adversas cardiopulmonares previas, el riesgo de complicaciones cardiovasculares derivadas de las reacciones a la infusión se debe considerar antes del tratamiento con Truxima y los pacientes deben ser

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estrechamente monitoreados durante la administración. Dado que se puede producir hipotensión durante la infusión de rituximab, debe considerarse la posibilidad de retirar la medicación antihipertensiva 12 horas antes de la infusión de Truxima.

Las RRI para los pacientes con Granulomatosis con poliangiitis y poliangiitis microscópica fueron similares a los observados en los pacientes con artritis reumatoide en ensayos clínicos.

Trastornos cardíacos

La angina de pecho, arritmias cardíacas, tales como el aleteo auricular y la fibrilación, insuficiencia cardíaca y / o infarto de miocardio se han producido en los pacientes tratados con rituximab. Por lo tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca deben ser estrechamente monitoreados.

Infecciones

Basándose en el mecanismo de acción de Truxima y el conocimiento de que las células B desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la respuesta inmune normal, los pacientes tienen un mayor riesgo de infección después de la terapia con Truxima). Pueden ocurrir infecciones graves, incluso fatales, durante el tratamiento con Truxima. Truxima no debe ser administrado en pacientes con una infección activa, grave (por ejemplo, tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas) o pacientes severamente inmunocomprometidos (por ejemplo, donde los niveles de CD4 o CD8 son muy bajos). Los médicos deben tener precaución cuando consideren el uso de Truxima en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con enfermedades subyacentes que puedan predisponer a infecciones graves, por ejemplo, hipogammaglobulinemia. Se recomienda determinar los niveles de inmunoglobulinas antes de iniciar el tratamiento con Truxima.

Los pacientes que reportan signos y síntomas de infección después del tratamiento con Truxima deben ser evaluados con prontitud y tratarse adecuadamente. Antes de administrar los ciclos siguientes del tratamiento con Truxima, los pacientes deben ser reevaluados para cualquier riesgo potencial de infecciones.

Se han reportado casos muy raros de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) fatal después del uso de rituximab para el tratamiento de la artritis

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reumatoide y enfermedades autoinmunes incluyendo lupus eritematoso sistémico (LES) y vasculitis.

Infecciones por hepatitis B

Se han reportado casos de reactivación de hepatitis B, incluyendo los que tienen un desenlace fatal, en la artritis reumatoide, Granulomatosis con poliangeitis y los pacientes poliangeitis microscópicas que reciben rituximab.

Se debe realizar el cribado del virus de la hepatitis B (VHB) en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Truxima. Como mínimo este debe incluir estado de HBsAg y estado de HBcAb. Estos pueden complementarse con otros marcadores apropiados según las directrices locales. Los pacientes con enfermedad activa de la hepatitis B no deben ser tratados con Truxima. Los pacientes con serología positiva de la hepatitis B (HBsAg o bien HBcAb) deben consultar a los expertos en enfermedades del hígado antes de comenzar el tratamiento y deben ser monitoreados y administrados siguiendo los estándares médicos locales para prevenir la reactivación de hepatitis B.

Neutropenia tardía

Medir los neutrófilos en la sangre antes de cada curso de Truxima, y regularmente hasta 6 meses después de la interrupción del tratamiento, y en los signos o síntomas de infección.

Reacciones cutáneas

Se han reportado reacciones graves en la piel, tales como necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el Síndrome de Stevens - Johnson, algunas con desenlace fatal. En caso de un evento de este tipo con presunta relación con Truxima, el tratamiento debe interrumpirse de forma permanente.

Inmunización

Los médicos deben revisar el estado de vacunación del paciente y seguir las pautas de vacunación vigente antes de proceder a la terapia con Truxima. La vacunación debe completarse al menos 4 semanas antes de la primera administración de Truxima.

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de la terapia con Truxima. Por lo tanto, no se recomienda la

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



vacunación con vacunas de virus vivos mientras se trata con Truxima o mientras hay depleción de células B periféricas.

Los pacientes tratados con Truxima no pueden recibir vacunas vivas. Sin embargo, las tasas de respuesta a vacunas no vivas pueden ser reducidas. En un ensayo aleatorio, los pacientes con artritis reumatoide tratados con rituximab y metotrexato tenían tasas de respuesta comparables a antígeno de recuerdo del tétanos (39% vs. 42%), la reducción de las tasas a la vacuna de polisacárido neumocócico (43% vs. 82% a por lo menos 2 serotipos de neumococo de anticuerpos), y neoantígeno KLH (47 % vs. 93 %), cuando se administra después de 6 meses rituximab en comparación con los pacientes sólo recibieron metotrexato. En caso de que se requieran vacunas no vivas mientras estaban recibiendo terapia con Truxima, estas deben ser completadas al menos 4 semanas antes de comenzar el próximo curso de Truxima.

En general, la experiencia de rituximab al repetir el tratamiento más de un año en la artritis reumatoide, la proporción de pacientes con detección de anticuerpos contra S. pneumoniae, gripe, paperas, rubéola, varicela y toxoide tetánico fueron generalmente similares a las proporciones al inicio del estudio.

Uso concomitante / secuencial de otros FARME en la artritis reumatoide

No se recomienda el uso concomitante de Truxima y terapias antirreumáticas distintas a las incluidas en la indicación y posología de artritis reumatoide.

Existen datos limitados de ensayos clínicos para evaluar plenamente la seguridad del uso secuencial de otros FAMES (incluidos los inhibidores de FNT y otros productos biológicos) después de Truxima. Los datos disponibles indican que la tasa de infección clínicamente relevante es sin cambios cuando se utilizan este tipo de terapias en pacientes previamente tratados con rituximab Sin embargo, los pacientes deben ser estrechamente monitoreados para detectar signos de infección si se utilizan agentes biológicos y / o un FARME después de la terapia con Truxima.

Malignidad

Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de malignidad. Con base en la experiencia limitada con rituximab en pacientes con artritis reumatoide los datos actuales no parecen sugerir cualquier aumento en el riesgo de malignidad. Sin embargo, el posible riesgo para el desarrollo de los tumores sólidos no se puede excluir en este momento.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas:

Experiencia de linfoma no-Hodgkin y leucemia linfocítica crónica

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de rituximab en el linfoma no-Hodgkin y de LLC se basa en los datos de los pacientes de los ensayos clínicos y de correos de vigilancia de la comercialización. Estos pacientes fueron tratados con monoterapia de rituximab (como tratamiento de inducción o el tratamiento de mantenimiento después del tratamiento de inducción) o en combinación con quimioterapia.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia los medicamentos (RAM) en los pacientes tratados con rituximab eran RRI que se produjeron en la mayoría de los pacientes durante la primera infusión. La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente con las posteriores infusiones y es menor del 1 % después de ocho dosis de rituximab.

Los eventos infecciosos (predominantemente bacterianos y virales) ocurrieron en aproximadamente el 30 - 55 % de los pacientes durante los ensayos clínicos en pacientes con linfoma no-Hodgkin y en el 30 - 50 % de los pacientes durante los ensayos clínicos en pacientes con LLC

Las graves reacciones adversas reportadas u observadas más frecuentes fueron:

- RRI (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral)
- Infecciones
- Eventos cardiovasculares

Otras reacciones adversas graves reportadas incluyen reactivación de hepatitis B y LMP.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas reportadas con rituximab solo o en combinación con quimioterapia se resumen en la Tabla 1. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1 / 10$), frecuentes



(≥ 1 / 100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1 / 1.000 a < 1/100), raras (≥ 1 / 10.000 a < 1 / 1000), muy raras (< 1 / 10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las RAM identificadas solamente durante la vigilancia post comercialización, y para los cuales no se pudo estimar una frecuencia, se enumeran bajo "no conocido".

Tabla 1 RAM reportadas en los ensayos clínicos o durante la vigilancia post comercialización en los pacientes con linfoma no-Hodgkin y la enfermedad LLC tratada con rituximab en monoterapia / como mantenimiento o en combinación con quimioterapia

Clase de órgano sistema	Muy común	Común	Poco común	Raro	Muy raro	No conocido
Infecciones e infestaciones	infecciones bacterianas, infecciones virales, + bronquitis	septicemia, + neumonía, + infección febril, + infección de herpes, + tracto respiratorio infección, infecciones por hongos, infecciones de etiología desconocida, + bronquitis aguda, + sinusitis, hepatitis B ¹		Infección viral grave ² Pneumocystis jirovecii	LMP	

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema sanguíneo y linfática	neutropenia, leucopenia, + neutropenia febril, + trombocitopenia	anemia, + pancitopenia, + granulocitopenia	trastornos de la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía		aumento transitorio de niveles IgM en suero ³	Neutropenia tardía ³
Trastornos del sistema inmune	reacciones relacionadas con la infusión ⁴ , angioedema	hipersensibilidad		anafilaxia	síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas ⁴ , enfermedad del suero	trombocitopenia reversible aguda relacionada con la infusión ⁴
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		hiperglucemia, disminución de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia				
Desórdenes psiquiátricos		depresión, nerviosismo,				
Trastornos del sistema nervioso		parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, mareos, ansiedad	disgeusia		neuropatía periférica, parálisis del nervio facial ⁵	neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos ⁵

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos oculares		trastorno de lagrimeo, conjuntivitis			pérdida severa de la visión ⁵	
Trastornos del oído y del laberinto		tinnitus, dolor de oído				pérdida auditiva ⁵
trastornos cardíacos		+ infarto al miocardio 4 y 6, arritmia, + fibrilación auricular, taquicardia, + trastorno cardíaco	+ insuficiencia ventricular izquierda, + taquicardia supra ventricular, + taquicardia ventricular, + angina, + infarto isquemia, bradicardia	trastornos cardíacos graves ^{4 y 6}	Falla cardíaca ^{4 y 6}	
trastornos vasculares		hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión			vasculitis (predominantemente cutánea), vasculitis leucocitoclástica	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		broncoespasmo ⁴ , enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de la tos, rinitis	asma, bronquiolitis obliterante, trastorno pulmonar, hipoxia	enfermedad pulmonar intersticial ⁷	falla respiratoria ⁴	infiltración pulmonar

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Desórdenes gastrointestinales	náusea	vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de la garganta	agrandamiento del abdomen		perforación gastrointestinal ⁷	
Piel y tejido subcutáneo	prurito, rash, + alopecia	urticaria, sudoración, sudoración nocturna, +trastornos de la piel			reacciones cutáneas ampulosas severas, síndrome de Stevens - Johnson necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell) ⁷	
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos		hipertonia, mialgia, artralgia, espalda. dolor, dolor de cuello, dolor				
Trastornos renales y urinarios					falla renal ⁴	

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fiebre, escalofríos, astenia, dolor de cabeza	dolor tumoral, enrojecimiento, malestar, síndrome de resfriado, + fatiga, + escalofríos, + falla multiorgánica ⁴	dolor en el lugar de infusión			
investigaciones	disminución de los niveles de IgG					
<p>Para cada término, el cálculo de la frecuencia se basa en las reacciones de todos los grados (de leve a grave), a excepción de los términos marcados con "+" en el que el cálculo de la frecuencia se basa únicamente en las reacciones graves (\geq grado 3 de NCI criterios comunes de toxicidad). Sólo la frecuencia más alta observada en los ensayos se reportó</p> <p>1 incluye reactivación y las infecciones primarias; Frecuencia función del regimen R - FC en la LLC en recaída / refractaria</p> <p>2 ver también la sección infección más abajo</p> <p>3 ver también la sección reacciones adversas hematológicas por debajo</p> <p>4 ver también la sección reacciones relacionadas con la infusión abajo. casos fatales reportados raramente</p> <p>5 signos y síntomas de la neuropatía craneal. Ocurrido en varias ocasiones hasta varios meses después de la finalización de la terapia con rituximab</p> <p>6 observado principalmente en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente y / o quimioterapia cardiotoxícos y se asociaron con la mayoría reacción relacionada con la infusión</p> <p>7 incluye casos fatales</p>						

Los siguientes términos han sido reportados como eventos adversos durante los ensayos clínicos, sin embargo, fueron reportadas con una incidencia similar o inferior en los brazos de rituximab en comparación con los brazos control: toxicidad hematológica, infección neutropénica, infección del tracto urinario, trastornos sensoriales, pirexia.

Los signos y síntomas sugestivos de una reacción relacionada con la infusión se reportaron en más del 50% de los pacientes en los ensayos clínicos, y fueron observados predominantemente durante la primera infusión, normalmente en la



primera de una a dos horas. Estos síntomas incluyeron principalmente fiebre, escalofríos y rigidez. Otros síntomas incluyen enrojecimiento, angioedema, broncoespasmo, vómitos, náuseas, urticaria / sarpullido, fatiga, dolor de cabeza, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis tumoral. Las reacciones graves relacionadas con la infusión (Tales como broncoespasmo, hipotensión) producido en hasta el 12 % de los casos. Las reacciones reportadas en algunos casos fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible. La exacerbación de enfermedades cardíacas preexistentes tales como angina de pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o trastornos cardíacos graves (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia multiorgánica, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, la insuficiencia renal y la insuficiencia respiratoria fueron reportados en las frecuencias más bajas o desconocidas. La incidencia de los síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente con las infusiones posteriores y es < 1 % de los pacientes en el octavo ciclo de rituximab - Con el tratamiento.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

Rituximab induce la depleción de células B en el 70 - 80 % de los pacientes, pero se asoció con una disminución de las inmunoglobulinas séricas solamente en una minoría de pacientes.

Las infecciones por *Candida* localizadas así como herpes zoster fueron reportadas con una incidencia mayor en el brazo de rituximab de estudios aleatorios. Se reportaron infecciones graves en aproximadamente el 4 % de los pacientes tratados con monoterapia de rituximab. No se observaron frecuencias más altas de infecciones en general, incluyendo grado 3 o 4 infecciones, durante el tratamiento con rituximab de hasta 2 años en comparación con la observación. No hubo toxicidad acumulada en términos de infecciones reportadas sobre un período de tratamiento de 2 años. Además, han sido reportadas otras infecciones virales graves, ya sean nuevos, reactivaciones o exacerbaciones, algunas de las cuales fueron fatales, con rituximab tratamiento. La mayoría de los pacientes había recibido rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Ejemplos de estas infecciones virales graves son las infecciones causadas por

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los virus del herpes (citomegalovirus, virus Varicela Zoster y Herpes Simplex Virus), el virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)) y el virus de la hepatitis C. Los casos de LMP fatales que ocurrieron después de progresión de la enfermedad y el nuevo tratamiento también se han reportado en los ensayos clínicos. Se han reportado casos de reactivación de hepatitis B, la mayoría de las cuales fueron en pacientes que reciben rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica. En los pacientes con LLC en recaída / refractaria, la incidencia de grado 3 / 4 infección de la hepatitis B (reactivación y la infección primaria) fue del 2 % en R - FC vs 0 % FC. La progresión de sarcoma de Kaposi se ha observado en pacientes expuestos a rituximab con sarcoma de Kaposi preexistente. Estos casos ocurrieron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de los pacientes eran VIH positivos.

Reacciones adversas hematológicas

En los ensayos clínicos con rituximab monoterapia administrado durante 4 semanas, las anomalías hematológicas que aparecieron en una minoría de los pacientes y fueron generalmente leves y reversibles.

Se reportó neutropenia (grados 3 / 4) en el 4.2 %, la anemia en un 1.1 % y trombocitopenia en el 1.7 % de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento de rituximab por un máximo de 2 años, leucopenia (5 % vs. 2 %, grado 3 / 4) y neutropenia (10 % frente al 4 %, grado 3 / 4) fueron reportadas con una incidencia más alta en comparación con la observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (< 1 %, grado 3 / 4) y no fue diferente entre los grupos de tratamiento. Durante el curso del tratamiento en los estudios con rituximab en combinación con la quimioterapia, leucopenia grado 3 / 4 (R - CHOP 88 % vs. CHOP 79 %, R - FC 23 % vs. FC 12 %), neutropenia (R - CVP 24 % vs. CVP 14 %; R - CHOP 97 % vs. CHOP 88 %, R - FC 30 % vs FC 19 % en LLC no tratada previamente), pancitopenia (R - FC 3 % vs FC 1 % en la LLC no tratada previamente) se divulga generalmente con frecuencias más altas en comparación con la quimioterapia sola. Sin embargo, la mayor incidencia de neutropenia en pacientes tratados con rituximab y la quimioterapia no se asoció con una mayor incidencia de infecciones e infestaciones en comparación con los pacientes tratados con quimioterapia sola. Los estudios realizados en la LLC no tratada previamente y en recaída / refractaria han establecido que en hasta el 25 % de los pacientes tratados con R - FC neutropenia fue prolongada (definida como recuento de neutrófilos que queda por debajo de $1 \times 10^9 / L$ entre los días 24 y 42 después de la última dosis) o se ha producido con una aparición tardía (definida como recuento de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9 / L$,

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



a más tardar 42 días después de la última dosis en pacientes sin anterior neutropenia prolongada o que se recuperó antes del día 42) después del tratamiento con rituximab además de FC. No hubo diferencias reportadas por la incidencia de anemia. Fueron reportados algunos casos de neutropenia tardía ocurridas tras más de cuatro semanas después de la última infusión de rituximab. En el estudio LLC de primera línea, los pacientes en etapa C Binet experimentaron más eventos adversos en el R - FC brazo en comparación con el brazo FC (R - FC 83 % vs FC 71 %). En un estudio de LLC refractaria / en recaída, la trombocitopenia de grado $\frac{3}{4}$ se reportó en el 11 % de los pacientes en el R - grupo FC en comparación con el 9 % de los pacientes en el grupo de FC. En los estudios de rituximab en pacientes con macroglobulinemia de Waldenstrom, se han observado aumentos transitorios en los niveles séricos de IgM tras el inicio del tratamiento, que puede estar asociado con hiperviscosidad y síntomas relacionados. El aumento transitorio de IgM generalmente descendió hasta al menos el nivel basal dentro de 4 meses.

Reacciones adversas cardiovasculares

Las reacciones cardiovasculares durante los ensayos clínicos de monoterapia con rituximab se reportaron en el 18.8 % de los pacientes con los eventos más frecuentes siendo hipotensión e hipertensión. Se reportaron casos de arritmias grado 3 o 4 (incluyendo taquicardia ventricular y supraventricular) y de angina de pecho durante la infusión. Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de trastornos cardíacos grado 3 / 4 fue comparable entre los pacientes tratados con rituximab y la observación. Los eventos cardíacos fueron reportados como graves acontecimientos adversos (incluyendo fibrilación auricular, infarto de miocardio, insuficiencia ventricular izquierda, isquemia miocárdica) en el 3 % de los pacientes tratados con rituximab en comparación con < 1 % en la observación. En los estudios de evaluación de rituximab en combinación con la quimioterapia, la incidencia de grado 3 y 4 arritmias cardíacas, arritmias supraventriculares predominantemente como taquicardia y fibrilación / aleteo auricular, fue mayor en el grupo R - CHOP (14 pacientes, 6.9 %) en comparación con el grupo de CHOP (3 pacientes, 1.5 %). Todas estas arritmias se dieron en el contexto de una infusión de rituximab o se asociaron con factores predisponentes tales como fiebre, infección, infarto de miocardio agudo o respiratoria preexistente y las enfermedades cardiovasculares. No se observó diferencia entre los grupos R - CHOP y CHOP en la incidencia de otros eventos cardíacos grado 3 y 4, como insuficiencia cardíaca, enfermedad miocárdica y manifestaciones de la enfermedad de la

Acta No. 12 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



arteria coronaria. En la LLC, la incidencia global de grado 3 o 4 trastornos cardíacos fue baja tanto en el estudio de primera línea (4 % R - FC, 3 % FC) y en el estudio en recaída / refractario (4 % R - FC, 4 % FC).

Sistema respiratorio

Se han reportado los casos de enfermedad pulmonar intersticial, algunos con desenlace fatal.

Trastornos neurológicos

Durante el período de tratamiento (fase de tratamiento de inducción que consta de R - CHOP por un máximo de ocho ciclos), cuatro pacientes (2 %) tratados con R - CHOP, todos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo de tratamiento. No hubo diferencias entre los grupos de tratamiento en la incidencia de otros eventos tromboembólicos. En contraste, tres pacientes (1.5 %) tuvieron acontecimientos cerebrovasculares en el grupo de CHOP, todos ellos ocurridos durante el período de seguimiento. En la LLC, la incidencia global de 4 trastornos del sistema nervioso de grado 3 o fue baja tanto en el estudio de primera línea (4 % R - FC, 4 % FC) y en el estudio en recaída / refractario (3 % R - FC, 3 % FC).

Se han reportado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) / síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). Los signos y síntomas incluyen trastornos de la visión, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de SEPR / SLPR exige la confirmación por imágenes del cerebro. Los casos reportados habían reconocido los factores de riesgo para SEPR / SLPR, incluyendo la enfermedad subyacente de los pacientes, la hipertensión, la terapia inmunosupresora y / o quimioterapia.

Desórdenes gastrointestinales

La perforación gastrointestinal en algunos casos con resultado de muerte se ha observado en los pacientes que recibieron rituximab para el tratamiento del linfoma no-Hodgkin. En la mayoría de estos casos, rituximab se administró con quimioterapia.

Niveles de IgG

En el ensayo clínico para evaluar rituximab tratamiento de mantenimiento en el linfoma folicular refractaria / en recaída, la mediana de los niveles de IgG estaba

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



por debajo del límite inferior normal (LIN) ($< 7 \text{ g / L}$) después del tratamiento de inducción, tanto en la observación y la rituximab grupos. En el grupo de observación, el nivel de IgG mediana aumentó posteriormente por encima del LIN, pero se mantuvo constante en el grupo de rituximab. La proporción de pacientes con niveles de IgG por debajo del LIN fue aproximadamente del 60 % en el grupo de rituximab a lo largo del período de tratamiento de 2 años, mientras que disminuyó en el grupo de observación (36 % después de 2 años).

Se han observado un pequeño número de casos espontáneos y de literatura de hipogammaglobulinemia en pacientes pediátricos tratados con rituximab, En algunos casos graves y que requieren terapia de sustitución de inmunoglobulina a largo plazo. Las consecuencias de depleción de células B a largo plazo en pacientes pediátricos son desconocidas.

Piel y tejido subcutáneo

Se ha reportado muy raramente la necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el Síndrome de Stevens - Johnson, algunas con desenlace fatal.

Subpoblaciones de pacientes - rituximab monoterapia

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):

La incidencia de RAM de todos los grados y RAM de grado 3 / 4 fue similar en pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes más jóvenes (< 65 años).

Enfermedad voluminosa

Hubo una mayor incidencia de reacciones adversas de grado 3 / 4 en pacientes con enfermedad masiva que en pacientes sin enfermedad voluminosa (25.6 % vs. 15.4 %). La incidencia de reacciones adversas de cualquier grado fue similar en ambos grupos.

Retratamiento

El porcentaje de pacientes que reportaron sobre las RAM de volver a administrar más ciclos de rituximab fue similar al porcentaje de pacientes que reportaron RAM inicial (de cualquier grado y RAM de grado 3 / 4).

Subpoblaciones de pacientes - terapia de combinación con rituximab

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):

La incidencia de eventos adversos linfáticos y sanguíneos de grado 3 / 4 los fue mayor en los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes



más jóvenes (< 65 años), no tratados previamente con LLC o reincidente / refractaria.

Experiencia de la artritis reumatoide

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global rituximab en la artritis reumatoide se basa en datos de pacientes de ensayos clínicos y de los estudios post - comercialización.

El perfil de seguridad de rituximab en pacientes con artritis reumatoide moderada a grave (AR) está resumido en las siguientes secciones. En los ensayos clínicos más de 3100 pacientes recibieron al menos un ciclo de tratamiento, seguidos por períodos que van desde 6 meses hasta los 5 años; aproximadamente

2400 pacientes recibieron dos o más ciclos de tratamiento con más de 1000 haber recibido 5 o más cursos.

La información de seguridad recogida durante la comercialización se refleja el perfil de reacciones adversas esperada como se ve en los ensayos clínicos de rituximab.

Los pacientes recibieron 2 x 1000 mg de rituximab separados por un intervalo de dos semanas; además de metotrexato (10 - 25 mg / semana). Las infusiones de rituximab se administraron después de una 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 enumeran 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, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Las reacciones adversas más frecuentes consideradas debido a la recepción de rituximab fueron RRI. La incidencia global de RRI en los ensayos clínicos fue del 23 % en la primera infusión y la disminución en las infusiones posteriores. RRI graves fueron poco frecuentes (0.5 % de los pacientes) observándose predominantemente durante el curso inicial. Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de AR de rituximab, se ha reportado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y reacción tipo enfermedad del suero durante la experiencia post - comercialización.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas a medicamentos reportadas en los ensayos clínicos o durante la vigilancia posterior a la comercialización se producen en pacientes con artritis reumatoide que recibieron rituximab

Clase de órgano sistema	Muy común	Común	Poco común	Raro	Muy raro
infecciones e infestaciones	infección del tracto respiratorio	bronquitis, sinusitis, la gastroenteritis,			LMP, reactivación de la

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase de órgano sistema	Muy común	Común	Poco común	Raro	Muy raro
	superior, infecciones del tracto urinario	tinea pedis			hepatitis B
Sangre y del sistema linfático		Neutropenia ¹		neutropenia final ²	reacción tipo enfermedad del suero
Trastornos cardiacos				angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio	aleteo auricular
Trastornos del sistema inmune	³ reacciones relacionadas con la infusión (hipertensión, náuseas, erupción cutánea, fiebre, prurito, urticaria, irritación de la garganta, sofocos, hipotensión, rinitis, escalofríos, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico, eritema)		³ reacciones relacionadas con la infusión (edema generalizado, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoide)		
Trastornos del metabolismo y nutricionales		hipercolesterolemia			
Trastornos del sistema nervioso	dolor de cabeza	parestesia, cefalea, mareos, ciática			
Piel y del tejido subcutáneo		alopecia			Necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens - Johnson ⁵
Desórdenes psiquiátricos		depresión, ansiedad			
Desórdenes gastrointestinales		dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlceras en la boca, dolor abdominal superior			

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos musculoesqueléticos		artralgia / dolor musculoesquelético, la osteoartritis, bursitis			
investigaciones	disminución de niveles de IgM ⁴	disminución de niveles de IgG ⁴			

¹ Categoría de frecuencia derivada de los valores de laboratorio recoge como parte de la vigilancia de laboratorio de rutina en ensayos clínicos
² Categoría de frecuencia derivada datos pos comercialización.
³ Reacciones que se producen durante o dentro de las 24 horas de la infusión. Ver también de infusión - Las reacciones relacionadas a continuación. RRI pueden ocurrir como resultado de la hipersensibilidad y / o al mecanismo de acción.
⁴ Incluye observaciones recogidas como parte de la vigilancia de laboratorio de rutina.
⁵ Incluye casos fatales

Cursos múltiples

Los cursos múltiples de tratamiento están asociados con un perfil de RAM similar a las observadas después de la primera exposición. La tasa de todas las reacciones adversas tras la primera exposición a rituximab fue mayor durante los primeros 6 meses y disminuyó a partir de entonces. Esto se debe principalmente a por RRI (más frecuentes durante el primer ciclo de tratamiento), exacerbación de la AR y las infecciones todos los cuales fueron más frecuentes en los primeros 6 meses de tratamiento.

Las reacciones relacionadas con la infusión

Las reacciones adversas más frecuentes después de la recepción de rituximab en los estudios clínicos fueron RRI (ver tabla 2). Entre los 3189 pacientes tratados con rituximab, 1135 (36 %) experimentaron al menos un RRI con 733 / 3189 (23 %) de los pacientes que experimentan una RRI tras la primera infusión de la primera exposición al rituximab. La incidencia de RRI se redujo con infusiones posteriores.

En los ensayos clínicos menos de un 1 % (17 / 3189) de los pacientes experimentaron una RRI grave. No hubo CCT RRI de grado 4 y ninguna muerte debido a RRI en los ensayos clínicos. La proporción de eventos de CCT grado 3, y de IRR que conducen a la retirada disminuyó en curso y eran raras del curso de 3 en adelante. La premedicación con glucocorticoides por vía intravenosa redujo significativamente la incidencia y la gravedad de RRI. Han sido reportados RRI graves con resultado de muerte en la configuración post comercialización.

En un ensayo diseñado para evaluar la seguridad de una infusión más rápida rituximab en pacientes con artritis reumatoide, pacientes con artritis reumatoide activa moderada a severa que no experimentan una RRI grave durante o dentro de las 24 horas de su primera infusión estudiada fueron autorizados a recibir

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



una infusión intravenosa de 2 horas de rituximab. Los pacientes con antecedentes de una reacción grave a la infusión a una terapia biológica para la AR fueron excluidos de entrada. La incidencia, tipo y gravedad de la RRI fueron consistentes con lo observado históricamente. No se observaron RRI graves.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

La tasa global de infección fue de aproximadamente 94 por cada 100 pacientes - año en los pacientes tratados con rituximab. Las infecciones fueron predominantemente leves a moderadas y consistieron sobre todo en infecciones del tracto respiratorio superior e infecciones del tracto urinario. La incidencia de infecciones graves o que requieren antibióticos por vía intravenosa, fue de aproximadamente 4 por 100 pacientes - año. La tasa de infecciones graves no mostró ningún aumento significativo después de múltiples ciclos de rituximab. Las infecciones del tracto respiratorio inferior (como la neumonía) han sido reportadas durante los ensayos clínicos, con una incidencia similar en los brazos de rituximab en comparación con los brazos control.

Los casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva con resultado de muerte se han reportado siguiendo el uso de rituximab para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Esto incluye la artritis reumatoide y enfermedades autoinmunes no especificadas, incluyendo lupus eritematoso sistémico (LES) y vasculitis.

En pacientes con linfoma no-Hodgkin que recibieron rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica, se han reportado casos de reactivación de hepatitis B (ver linfoma no-Hodgkin). La reactivación de la infección por hepatitis B también se ha reportado muy raramente en pacientes con artritis reumatoide que reciben rituximab.

Reacciones adversas cardiovasculares

Las reacciones cardíacas graves se registraron a una tasa de 1.3 por cada 100 pacientes - año en los pacientes tratados con rituximab en comparación con 1.3 por 100 pacientes - año en los pacientes tratados con placebo. Las proporciones de pacientes que experimentan reacciones cardíacas (todas o graves) no aumentaron durante varios cursos.

Trastornos neurológicos

Se han reportado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) / síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). Los

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



signos y síntomas incluyen trastornos de la visión, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de SEPR / SLPR exige la confirmación por imágenes del cerebro. Los casos reportados han reconocido los factores de riesgo para SEPR / SLPR, incluyendo la enfermedad subyacente de los pacientes, la hipertensión, la terapia inmunosupresora y / o la quimioterapia.

Neutropenia

No se observaron eventos de neutropenia con rituximab el tratamiento, la mayoría de los cuales fueron transitorios y leves o moderados en gravedad. La neutropenia puede ocurrir varios meses después de la administración de rituximab.

En períodos controlados con placebo de los ensayos clínicos, 0.94 % (13 / 1382) de rituximab pacientes tratados y 0.27 % (2 / 731) de los pacientes tratados con placebo desarrollaron neutropenia grave.

Los acontecimientos neutropénicos, incluyendo la aparición tardía grave y la neutropenia persistente, rara vez se han reportado en el post ajuste de comercialización, algunos de los cuales estaban asociados con infecciones fatales.

Piel y del tejido subcutáneo

Necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el Síndrome de Stevens - Johnson, algunas con desenlace fatal, se han reportado muy raramente.

Anormalidades de laboratorio

Hipogammaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior normal) se ha observado en pacientes con AR tratados con rituximab. No hubo aumento en la tasa de infecciones generales o infecciones graves después del desarrollo de baja IgG o IgM.

Un pequeño número de casos espontáneos y la literatura de hipogammaglobulinemia se han observado en pacientes pediátricos tratados con rituximab, En algunos casos graves y que requieren terapia de sustitución de inmunoglobulina a largo plazo. Las consecuencias de depleción de células B a largo plazo en pacientes pediátricos son desconocidas.

Experiencia de Granulomatosis con poliangiitis y poliangiitis microscópica

Resumen del perfil de seguridad

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el ensayo clínico en Granulomatosis con poliangeitis y poliangeitis microscópica, 99 pacientes fueron tratados con rituximab (375 mg / m², una vez por semana durante 4 semanas) y glucocorticoides.

Lista tabulada de reacciones adversas

Dichas reacciones en la Tabla 3 fueron todos los eventos adversos que ocurrieron con una incidencia $\geq 5\%$ en el grupo de rituximab.

Tabla 3 Reacciones adversas medicamentosas que ocurrieron a los 6 meses en $\geq 5\%$ de los pacientes que recibieron rituximab, y a una frecuencia más alta que el grupo de comparación, en el estudio clínico pivotal.

Sistema corporal Reacción adversa	Rituximab (n = 99)
Trastornos del sistema Sanguíneo y linfático	
Trombocitopenia	7 %
Gastrointestinal trastornos	
Diarrea	18 %
Dispepsia	6 %
Estreñimiento	5 %
Trastornos generales y el sitio de administración	
Edema periférico	16 %
Trastornos del sistema inmunológico	
Síndrome de liberación de citoquinas	5 %
Infecciones e infestaciones	
Infección del tracto urinario	7 %

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema corporal	Rituximab (n = 99)
Reacción adversa	
Bronquitis	5 %
Infección de herpes	5 %
Nasofaringitis	5 %
investigaciones	
Disminución de la hemoglobina	6 %
Trastornos metabólicos y nutricionales	
hiperpotasemia	5 %
Musculoesqueléticos y trastornos del tejido	
Espasmos musculares	18 %
Artralgia	15 %
Dolor de espalda	10 %
Debilidad muscular	5 %
Dolor musculoesquelético	5 %
Dolor en las extremidades	5 %
Trastornos del sistema nervioso	
Mareo	10 %
Temblores	10 %
Desórdenes psiquiátricos	
Insomnio	14 %
Desórdenes respiratorios, torácicos y Mediastínicos	
Tos	12 %
Disnea	11 %
Epistaxis	11 %
Congestión nasal	6 %
Trastornos de la Piel y tejido subcutáneo	
Acné	7 %
Trastornos vasculares	
Hipertensión	12 %
Flushing	5 %

Descripción de reacciones adversas a medicamentos elegidos

Reacciones relacionadas con la infusión

Las RRI en el ensayo clínico de GP y PAM se definieron como cualquier evento adverso que ocurre dentro de las 24 horas de la infusión y que se consideran relacionadas con la infusión por los investigadores en la población de seguridad. Noventa y nueve pacientes fueron tratados con rituximab y el 12 % experimentó al menos un RRI. Todos los IRR fueron CCT Grado 1 ó 2. Los RRI

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



más comunes incluyen el síndrome de liberación de citoquinas, enrojecimiento, irritación de la garganta, y el temblor. Rituximab se administró en combinación con glucocorticoides por vía intravenosa lo que puede reducir la incidencia y gravedad de estos eventos.

Infecciones

En los 99 pacientes de rituximab, la tasa global de infección fue de aproximadamente 237 por 100 pacientes (IC del 95 %: 197 - 285) en el criterio de valoración primario de 6 meses. Las infecciones fueron predominantemente leves a moderadas y consistieron sobre todo en infecciones del tracto respiratorio superior, herpes zoster e infecciones del tracto urinario.

La tasa de infecciones graves fue de aproximadamente 25 por cada 100 pacientes - año. La infección grave reportada más frecuentemente en el grupo de rituximab fue neumonía a una frecuencia del 4 %.

Tumores malignos

La incidencia de tumores malignos en los pacientes tratados con rituximab en el estudio clínico de Granulomatosis con poliangeitis y Poliangeitis microscópica fue de 2.00 por 100 pacientes - año en la fecha de cierre de estudio común (cuando el último paciente había completado el período de seguimiento).

Con base en razones de incidencia estandarizadas, la incidencia de tumores malignos parece ser similar a la descrita previamente en pacientes con vasculitis asociada a ANCA.

Reacciones adversas cardiovasculares

Los eventos cardíacos ocurrieron a una velocidad de aproximadamente 273 por 100 pacientes (IC del 95 % 149 - 470) en el criterio de valoración primario de 6 meses. La tasa de eventos cardíacos graves fue IC 2.1 por 100 pacientes (95 % 3 - 15). Los eventos más frecuentes fueron taquicardia (4 %) y la fibrilación auricular (3 %).

Trastornos neurológicos

Han sido reportados casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) / síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) en condiciones autoinmunes. Los signos y síntomas incluyen trastornos de la visión, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de SEPR / SLPR exige la confirmación por imágenes del cerebro.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los casos reportados han reconocido los factores de riesgo para SEPR / SLPR, incluyendo la enfermedad subyacente de los pacientes, la hipertensión, la terapia inmunosupresora y / o quimioterapia.

Reactivación de hepatitis B

Un pequeño número de casos de reactivación de la hepatitis B, algunos con desenlace fatal, han sido reportados en pacientes con granulomatosis poliangeitis y poliangeitis microscópica que reciben rituximab en el ajuste post comercialización.

Hipogammaglobulinemia

Se ha observado hipogammaglobulinemia (IgA, IgG o IgM por debajo del límite inferior normal) en los pacientes con granulomatosis con poliangeitis y con poliangeitis microscópica tratados con rituximab. A los 6 meses, en el ensayo de no inferioridad, controlado con activo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, en el grupo de rituximab, 27 %, 58 % y 51 % de los pacientes con niveles basales normales de inmunoglobulina, tenían bajos niveles de IgA, IgG e IgM, respectivamente en comparación con 25 %, 50 % y 46 % en el grupo de ciclofosfamida. No hubo aumento en la tasa de infecciones generales o infecciones graves en pacientes con IgA, IgG o IgM baja.

Neutropenia

En el ensayo controlado con activo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, La no inferioridad de prueba de rituximab en Granulomatosis con poliangeitis y poliangeitis microscópica, el 24 % de los pacientes del grupo rituximab (curso individual) y el 23 % de los pacientes en el grupo de Ciclofosfamida desarrollaron neutropenia CCT grado 3 o mayor. La neutropenia no se asoció con un aumento observado en la infección grave en los pacientes tratados con rituximab. El efecto de múltiples cursos de rituximab sobre el desarrollo de la neutropenia en granulomatosis con poliangeitis y los pacientes poliangeitis microscópica no se ha estudiado en ensayos clínicos.

Piel y del tejido subcutáneo:

Se ha reportado muy raramente necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el Síndrome de Stevens

- Johnson, algunas con desenlace fatal.

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reportar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante.

Permite el monitoreo continuo de la relación beneficio / riesgo del medicamento. Se les pide a los profesionales de la salud reportar cualquier sospecha de reacción adversa.

Interacciones:

Actualmente, existen datos limitados sobre las posibles interacciones medicamentosas con Truxima.

En pacientes con LLC, la coadministración con rituximab no parece tener un efecto sobre la farmacocinética de fludarabina o ciclofosfamida. Además, no hubo ningún efecto aparente de fludarabina y ciclofosfamida sobre la farmacocinética de rituximab.

La administración concomitante con metotrexato no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de rituximab en pacientes con artritis reumatoide.

Los pacientes con anticuerpos anti - ratón humano o anticuerpo anti - quimérico humano (HAMA / HACA) los ajustes pueden tener reacciones alérgicas o de hipersensibilidad cuando son tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico.

En pacientes con artritis reumatoide, 283 pacientes recibieron terapia posterior con un biológico FARME después de rituximab. En estos pacientes, la tasa de infección clínicamente relevante, mientras que en rituximab fue 6.01 por 100 pacientes años en comparación con el 4.97 por 100 pacientes años después del tratamiento con el FARME biológico.

Vía de administración: Intravenosa (Infusión)

Dosificación y Grupo etario:

Truxima se le administrará por un médico o enfermera que tenga experiencia en el uso de este tratamiento. Ellos le vigilarán de cerca mientras esté recibiendo este medicamento. Esto es en caso de experimentar efectos secundarios.

Siempre se le administrará Truxima como un goteo (infusión intravenosa).

Medicamentos administrados antes de cada administración de Truxima

Antes de recibir Truxima, se le administrarán otros medicamentos (premedicación) para prevenir o reducir los efectos secundarios.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuánto y con qué frecuencia va a recibir su tratamiento

Si usted está recibiendo tratamiento para el linfoma no-Hodgkin:

- **Si usted está tomando Truxima solo**

Truxima se le administrará una vez a la semana durante 4 semanas. Son posibles los cursos de tratamiento repetidos con Truxima.

- **Si usted está tomando Truxima con quimioterapia**

Truxima se le administrará en el mismo día de la quimioterapia. Esto por lo general se administra cada 3 semanas hasta 8 veces.

- **Si responde bien al tratamiento, se le puede administrar Truxima como tratamiento de mantenimiento cada 2 o 3 meses durante dos años. Su médico puede cambiar esto, dependiendo de su respuesta al medicamento.**

Si está recibiendo tratamiento para la leucemia linfocítica crónica:

Cuando se esté tratando con Truxima en combinación con quimioterapia, recibirá infusiones de Truxima en el día 0 del ciclo 1, entonces el día 1 de cada ciclo durante 6 ciclos en total. Cada ciclo tiene una duración de 28 días. La quimioterapia debe ser administrada después de la infusión de Truxima. Su médico decidirá si debe recibir una terapia de apoyo.

Si está recibiendo tratamiento para la artritis reumatoide:

Cada ciclo de tratamiento se compone de dos infusiones separadas que se administran 2 semanas aparte. Los cursos repetidos de tratamiento con Truxima son posibles. Dependiendo de los signos y síntomas de su enfermedad, su médico decidirá cuándo debe recibir más Truxima. Esto puede ser de meses a partir de ahora.

Si está recibiendo tratamiento de la vasculitis activa grave asociada a anca (anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos) en combinación con glucocorticoides

El tratamiento con Truxima utiliza cuatro infusiones separadas dadas a intervalos semanales. Los corticosteroides por lo general se administran mediante inyección antes del inicio del tratamiento con Truxima. Los corticosteroides administrados por vía oral se pueden iniciar en cualquier momento por su médico para tratar su condición.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, el inserto y la información para prescribir deben presentarse en la solicitud del registro sanitario ajustados a las indicaciones del presente correo.

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

La Sala informa que en las páginas 259-260, 277-290 se encuentra información que corresponde a otro principio activo, sin relación con el trámite de la referencia. El interesado debe retirar la información relacionada con otros productos y debe prestar mayor atención a la información presentada.

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.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.4.1.1. SMOFKABIVEN® PERIFERICO EMULSION PARA INFUSION

Expediente : 20061748
Radicado : 20191090622
Fecha : 15/05/2019
Interesado : Fresenius Kabi Colombia S.A.

Composición:
Cada 1000 mL contienen:

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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) 9.3 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: Solución Inyectable

Indicaciones:

Nutrición parenteral para pacientes de 3 años en adelante o cuando la nutrición oral o enteral es imposible, insuficiente o está contraindicada.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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).

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación en contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Información para prescribir Versión 02 Basado en SmPC EMA y en Acta 07 de 2018 Numeral 3.1.9.3

Nuevas indicaciones

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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 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,

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación**
- **Modificación en contraindicaciones, precauciones y advertencias**
- **Información para prescribir Versión 02 Basado en SmPC EMA y en Acta 07 de 2018 Numeral 3.1.9.3**

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.

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

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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.

**3.4.1.2 LASIX AMPOLLAS
LASIX® 40 MG TABLETAS**

Expediente : 27406 / 27407

Radicado : 20191079975 / 20191079984

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Fecha : 30/04/2019
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:
Cada ml contiene 20mg de Furosemida
Cada tableta contiene 40mg de Furosemida

Forma farmacéutica:
Solución inyectable
Tableta

Indicaciones:
Diuretico, Antihipertensivo

Contraindicaciones:

Para el expediente 27406

Insuficiencia renal o hepática, embarazo y lactancia, hipocalcemia e hiponatremia, hipertrofia protáica.

Nuevas advertencias y precauciones

Precauciones y advertencias

Adminístrese con precaución en pacientes con diabetes mellitus.

Se debe asegurar el flujo urinario. En pacientes con obstrucción parcial del flujo urinario (por ejemplo, pacientes con trastornos de vaciamiento de la vejiga, hiperplasia prostática o estrechamiento de la uretra), el incremento de la producción de orina puede ocasionar o empeorar las molestias. Por lo tanto, estos pacientes requieren monitoreo cuidadoso, especialmente durante las etapas iniciales del tratamiento.

El tratamiento con lasix® requiere supervisión médica regular. Se necesita monitoreo particularmente cuidadoso:

- en pacientes con hipotensión.
- en pacientes que podrían llegar a estar en riesgo particular de una caída pronunciada de la presión sanguínea como, por ejemplo, los pacientes con estenosis significativa de las arterias coronarias o de los vasos sanguíneos que alimentan el cerebro.
- en pacientes con diabetes mellitus latente o manifiesta, o variación de la glicemia.
- en pacientes con gota e hiperuricemia.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- en pacientes con enfermedad hepática, síndrome hepatorenal, es decir, con falla renal funcional asociada con enfermedad hepática severa.
- en pacientes con hipoproteinemia asociada, por ejemplo, con síndrome nefrótico (el efecto de la furosemida puede debilitarse y su ototoxicidad potenciarse). Se requiere una titulación cautelosa de la dosis
- en infantes prematuros (posible desarrollo de nefrocalcinosis y/o nefrolitiasis; la función renal debe monitorearse y debe realizarse una ultrasonografía renal) coadministración con sales de litio. Ver precauciones para el uso.
- porfiria aguda.
- por lo general, durante la terapia con furosemida se recomienda un monitoreo regular de la creatinina, el sodio y el potasio séricos; un monitoreo particularmente estrecho se requiere en los pacientes con alto riesgo de desarrollar desequilibrios de los electrolitos o en caso de pérdida adicional significativa de líquidos (debido, por ejemplo, a vómito, diarrea o sudoración intensa). Deben corregirse la hipovolemia o la deshidratación, así como cualquier desorden significativo de los electrolitos o de la relación ácido-base. Puede llegar a requerirse una suspensión temporal de la furosemida.
- se requiere precaución en pacientes con reducción de volumen sanguíneo con colapso circulatorio y posibilidades de trombosis y embolismo, particularmente en la población geriátrica, asociado al exceso de furosemida.
- ototoxicidad (puede aumentar el riesgo se administra concomitante con otros ototóxicos.en pacientes con enfermedad renal progresiva y severa. Administración con sorbitol (puede aumentar la deshidratación).
- medicamentos que prolonguen el qt.
- los pacientes con intolerancia a la lactosa o mala absorción no deben consumir el producto lasix® tabletas, ya que contiene lactosa.
- deportistas: puede resultar positivo en las pruebas de dopaje.

Pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Existe la posibilidad de exacerbación o activación de lupus eritematoso sistémico.

Uso concomitante con risperidona:

En los estudios de risperidona controlados con placebo, en pacientes ancianos, con demencia, se observó una mayor incidencia de mortalidad en el grupo de pacientes tratados con risperidona más furosemida (7.3%; edad media 89 años, rango 75-97 años) cuando se comparó con pacientes tratados con risperidona solamente (3.1%; media de edad 84 años, rango 70-96 años) o furosemida sola (4,1%; media de edad 80 años, rango 67-90 años)- el uso concomitante de risperidona con otros diuréticos

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(principalmente con diuréticos tiazídicos usados a dosis bajas) no se asoció con hallazgos similares.

No se ha identificado un mecanismo fisiopatológico para explicar este hallazgo y no se observó un patrón consistente en la causa de la muerte. Sin embargo, se debe tener precaución, los riesgos y beneficios de esta combinación o co-tratamiento con otros diuréticos potentes deben ser considerados antes de la decisión de usarlos. No se incrementó la incidencia de mortalidad entre los pacientes tomando otros diuréticos como medicación concomitante a risperidona. Independientemente del tratamiento, la deshidratación fue el factor de riesgo común para la mortalidad, por lo tanto debe ser evitada en pacientes ancianos con demencia.

Para el expediente 27407

Insuficiencia renal o hepática, embarazo y lactancia, hipocalcemia e hiponatremia, hipertrofia prostática. Adminístrese con precaución en pacientes con diabetes mellitus.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir LASIX-FUROSEMIDA CCDS V12 LRC 23 Junio 2017. Revisión Septiembre 2017

Nuevas indicaciones:

Diurético, Antihipertensivo usado en:

- Retención de líquidos asociada con falla cardíaca congestiva crónica (si se requiere tratamiento diurético).
- Retención de líquidos asociada con falla cardíaca congestiva aguda.
- Retención de líquidos asociada con falla renal crónica.
- Mantenimiento de la excreción de líquidos en falla renal aguda, incluyendo la causada por embarazo o quemaduras.
- Retención de líquido asociada con síndrome nefrótico (si se requiere tratamiento diurético).

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Retención de líquidos asociada con enfermedad hepática (si es necesario proporcionar tratamiento complementario al de los antagonistas de la aldosterona).
- Hipertensión.
- Crisis hipertensiva (como medida de apoyo).
- Apoyo a la diuresis forzada.

Nueva dosificación:

- General

La dosis usada debe ser la mínima suficiente para lograr el efecto deseado (Dosis menor efectiva).

- VIA ORAL -TABLETAS

Adultos: Iniciar con 20 mg, 40 mg, u 80 mg al día. Dosis de mantenimiento de 20 mg ó 40 mg al día. La dosis máxima es en función de la respuesta diurética.

Población Pediátrica: 2 mg /Kg de peso corporal, hasta un máximo de 40 mg por día.

Administración:

Se recomienda que Lasix[®] sea tomado con el estómago vacío. Las tabletas deben tragarse sin masticar y con cantidades suficientes de líquido.

- VIA PARENTERAL_- SOLUCIÓN INYECTABLE

La furosemida se administra por vía parenteral sólo cuando la administración oral no sea factible o efectiva (por ejemplo en absorción intestinal deteriorada) o si se requiere un efecto rápido. Si se usa terapia intravenosa, se recomienda que la transferencia a la terapia oral se lleve a cabo lo más pronto posible.

Para lograr una eficacia óptima y suprimir la contrarregulación, es preferible una infusión continua de furosemida a repetidas inyecciones de bolo.

Cuando la infusión continua de furosemida no sea factible para efectuar tratamiento de seguimiento después de una o varias dosis agudas de bolo, es preferible un régimen de seguimiento con dosis bajas administradas a intervalos cortos (aproximadamente cada 4 horas) a un régimen con dosis mayores de bolo en intervalos mayores.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis inicial: 20 a 40 mg (1 o 2 ampollas) administrados vía intravenosa (o intramuscular en casos excepcionales) la dosis máxima varía en función de la respuesta individual. Si se requiere más dosis, se debe administrar incrementando 20 mg y no con aumento de frecuencia.

En los adultos, la máxima dosis diaria recomendada de furosemida tanto para la administración oral como para la intravenosa es de 1500 mg.

La duración del tratamiento depende de la indicación y el médico la determina individualmente.

La pérdida de peso inducida por la diuresis no debe exceder a 1 Kg/día.

Población Pediátrica:

Solo se recomienda la administración intravenosa de furosemida a niños menores de 15 años en casos excepcionales. La dosis se adapta al peso corporal y los intervalos de dosificación recomendados van de 0.5 a 1 mg/kg de peso corporal al día hasta un máximo de 20 mg como dosis máxima diaria.

Población Geriátrica:

La dosis inicial recomendada es de 20 mg/día, incrementando gradualmente la dosis hasta conseguir la respuesta necesaria.

Administración:

Inyección o infusión intravenosa: La furosemida intravenosa debe inyectarse o infundirse con lentitud; no debe excederse una tasa de 4 mg por minuto y nunca debe darse en asociación con otros medicamentos en la misma jeringa. En los pacientes con deterioro severo de la función renal (creatinina sérica >5 mg/dl), se recomienda que no se exceda una tasa de infusión de 2,5 mg por minuto.

Inyección intramuscular: La administración intramuscular debe restringirse a casos excepcionales en los cuales ni la administración oral ni la intravenosa sean factibles. Debe tenerse en cuenta que la inyección intramuscular no es adecuada para el tratamiento de condiciones agudas como el edema pulmonar.

Recomendaciones Especiales Sobre Las Dosis

La dosificación para los adultos se basa, en general, en las siguientes pautas:

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Retención de líquidos asociada con enfermedad hepática

La furosemida se usa para proporcionar tratamiento suplementario al de los antagonistas de la aldosterona en casos en los que estos solos no sean suficientes. Con el fin de evitar complicaciones como intolerancia ortostática o desequilibrios de los electrolitos o de la relación ácido-base, o encefalopatía hepática, la dosis debe ser titulada cuidadosamente de tal manera que la pérdida de líquido sea gradual. Para los adultos, esto significa una dosis que conduzca a una pérdida aproximada de 0,5 kg de peso corporal por día.

La dosis oral inicial recomendada es de 20 mg a 80 mg diarios. Puede ajustarse según sea necesario, de acuerdo con la respuesta. La dosis diaria puede administrarse como dosis única o en dosis divididas. Si el tratamiento intravenoso es absolutamente necesario, la dosis inicial única es de 20 mg a 40 mg.

- Insuficiencia renal: en pacientes con insuficiencia grave de la función renal (creatinina en suero > 5mg/dl), se recomienda que el intervalo de perfusión no sea superior a 2.5 mg por minuto.

- Falla renal: Retención de líquidos asociada con falla renal crónica

La respuesta natriurética a la furosemida depende de varios factores, incluyendo la severidad de la falla renal y el balance sódico y, por tanto, el efecto de una dosis no puede ser predicho con precisión. En los pacientes con falla renal crónica, la dosis debe ser titulada cuidadosamente, de tal manera que la pérdida inicial de líquido sea gradual. Para los adultos, esto significa una dosis que conduce a una pérdida aproximada de 2 kg de peso corporal (aproximadamente 280 mmol Na⁺) por día.

La dosis oral inicial recomendada es de 40 mg a 80 mg diarios. Puede ajustarse según sea necesario, de acuerdo con la respuesta. La dosis diaria total puede administrarse como una dosis única o en dos dosis.

En pacientes sometidos a diálisis, la dosis oral usual de mantenimiento está entre 250 mg y 1500 mg diarios.

En el tratamiento intravenoso, la dosis de furosemida puede determinarse mediante el inicio con una infusión intravenosa continua de 0,1 mg por minuto y el posterior incremento gradual de la tasa cada media hora, de acuerdo con la respuesta.

- Falla renal: Mantenimiento de la excreción de líquidos en falla renal aguda

La hipovolemia, la hipotensión y los desequilibrios significativos de los electrolitos y ácido-base deberán corregirse antes de iniciar la administración de la furosemida.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda que la transferencia de administración de la ruta intravenosa a la oral se efectúe tan pronto como sea posible.

La dosis inicial recomendada es de 20 a 40 mg diarios, administrados como inyección intravenosa. Esta dosis puede ser adaptada a la respuesta del paciente si es necesario. La dosis diaria total puede administrarse como dosis única o en varias dosis durante el día. Si no lleva al aumento deseado en la excreción de líquidos, la furosemida puede administrarse como una infusión intravenosa continua, iniciando con una tasa de 50 mg a 100 mg por hora.

- **Alteración renal: Retención de líquidos asociada con síndrome nefrótico**
En pacientes con síndrome nefrótico la dosis debe ser determinada con precaución, debido al riesgo a una alta incidencia de los efectos adversos. La dosis oral inicial recomendada es de 40 mg a 80 mg diarios. Puede ajustarse según sea necesario, de acuerdo con la respuesta. La dosis total diaria puede administrarse como dosis única o en varias dosis. Ver Precauciones.
- **Retención de líquidos asociada con falla cardíaca congestiva crónica**
La dosis oral inicial recomendada es de 20 mg a 80 mg diarios. Esto puede ajustarse según sea necesario, de acuerdo con la respuesta. Se recomienda que la dosis diaria se administre como dos o tres dosis.
- **Retención de líquidos asociada con falla cardíaca congestiva aguda**
La dosis inicial recomendada es de 20 a 40 mg administrados como una inyección intravenosa de bolo. La dosis puede ajustarse según sea necesario de acuerdo con la respuesta.
- **Hipertensión**
La furosemida puede usarse sola o en combinación con otros agentes antihipertensivos.

La dosis oral usual de mantenimiento es de 20 mg a 40 mg diarios. En hipertensión asociada con falla renal crónica, pueden requerirse dosis mayores.
- **Crisis hipertensiva (además de otras medidas terapéuticas)**
La dosis inicial recomendada en crisis hipertensivas es de 20 mg a 40 mg administrados en bolos por inyección intravenosa. Esta dosis puede adaptarse según sea necesario, de acuerdo con la respuesta.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Edema pulmonar (en fallo cardiaco agudo): Debe administrarse una dosis inicial de 40 mg de furosemida vía intravenosa. Si por la situación del paciente es necesario, se administrará otra inyección de 20 a 40 mg de furosemida 30-60 minutos después. La furosemida se debe utilizar además de otras medidas terapéuticas.

La administración intramuscular debe restringirse a casos excepcionales en que no sea posible la administración oral ni la administración intravenosa. Debe señalarse que la inyección intramuscular no es adecuada para el tratamiento de situaciones agudas como el edema pulmonar

- Apoyo de diuresis forzada en casos de envenenamiento

La furosemida se administra por vía intravenosa adicionalmente a las infusiones de soluciones de electrolitos. La dosis depende de la respuesta a la furosemida. Las pérdidas de líquidos y electrolitos deben corregirse antes y durante el tratamiento. En caso de envenenamiento con sustancias ácidas o alcalinas, la eliminación puede aumentarse adicionalmente mediante la alcalinización o acidificación, respectivamente, de la orina.

La dosis inicial recomendada es de 20 mg a 40 mg administrados por vía intravenosa.

Niños

En los niños, la dosificación debe reducirse con relación al peso corporal. En los niños, la dosis recomendada de furosemida para la administración oral es de 2 mg/kg de peso corporal hasta una dosis máxima diaria de 40 mg. La dosis recomendada de administración parenteral de furosemida es de 1 mg/kg de peso corporal hasta una dosis máxima diaria de 20 mg.

Nuevas precauciones y advertencias:

Adminístrese con precaución en pacientes con diabetes mellitus.

Se debe asegurar el flujo urinario. En pacientes con obstrucción parcial del flujo urinario (por ejemplo, pacientes con trastornos de vaciamiento de la vejiga, hiperplasia prostática o estrechamiento de la uretra), el incremento de la producción de orina puede ocasionar o empeorar las molestias. Por lo tanto, estos pacientes requieren monitoreo cuidadoso, especialmente durante las etapas iniciales del tratamiento.

El tratamiento con Lasix® requiere supervisión médica regular. Se necesita monitoreo particularmente cuidadoso:

- En pacientes con hipotensión.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- En pacientes que podrían llegar a estar en riesgo particular de una caída pronunciada de la presión sanguínea como, por ejemplo, los pacientes con estenosis significativa de las arterias coronarias o de los vasos sanguíneos que alimentan el cerebro.
- En pacientes con diabetes mellitus latente o manifiesta, o variación de la glicemia.
- En pacientes con gota e hiperuricemia.
- En pacientes con enfermedad hepática, síndrome hepatorenal, es decir, con falla renal funcional asociada con enfermedad hepática severa.
- En pacientes con hipoproteinemia asociada, por ejemplo, con síndrome nefrótico (el efecto de la furosemida puede debilitarse y su ototoxicidad potenciarse). Se requiere una titulación cautelosa de la dosis.
- En infantes prematuros (posible desarrollo de nefrocalcinosis y/o nefrolitiasis; la función renal debe monitorearse y debe realizarse una ultrasonografía renal).
- Coadministración con sales de litio. Ver Precauciones para el Uso.
- Porfiria aguda.
- Por lo general, durante la terapia con furosemida se recomienda un monitoreo regular de la creatinina, el sodio y el potasio séricos; un monitoreo particularmente estrecho se requiere en los pacientes con alto riesgo de desarrollar desequilibrios de los electrolitos o en caso de pérdida adicional significativa de líquidos (debido, por ejemplo, a vómito, diarrea o sudoración intensa). Deben corregirse la hipovolemia o la deshidratación, así como cualquier desorden significativo de los electrolitos o de la relación ácido-base. Puede llegar a requerirse una suspensión temporal de la furosemida.
- Se requiere precaución en pacientes con reducción de volumen sanguíneo con colapso circulatorio y posibilidades de trombosis y embolismo, particularmente en la población geriátrica, asociado al exceso de furosemida.
- Ototoxicidad (puede aumentar el riesgo se administra concomitante con otros ototóxicos).
- En pacientes con enfermedad renal progresiva y severa. Administración con sorbitol (puede aumentar la deshidratación).
- Medicamentos que prolonguen el QT.
- Los pacientes con intolerancia a la lactosa o mala absorción no deben consumir el producto Lasix[®] tabletas, ya que contiene lactosa.
- Deportistas: puede resultar positivo en las pruebas de dopaje.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico.

- Existe la posibilidad de exacerbación o activación de lupus eritematoso sistémico.

Uso concomitante con Risperidona:

En los estudios de Risperidona controlados con placebo, en pacientes ancianos, con demencia, se observó una mayor incidencia de mortalidad en el grupo de pacientes tratados con Risperidona más furosemida (7.3%; edad media 89 años, rango 75-97 años) cuando se comparó con pacientes tratados con risperidona solamente (3.1%; media de edad 84 años, rango 70-96 años) o furosemida sola (4,1%; media de edad 80 años, rango 67-90 años)- El uso concomitante de risperidona con otros diuréticos (principalmente con diuréticos tiazídicos usados a dosis bajas) no se asoció con hallazgos similares.

No se ha identificado un mecanismo fisiopatológico para explicar este hallazgo y no se observó un patrón consistente en la causa de la muerte. Sin embargo, se debe tener precaución, los riesgos y beneficios de esta combinación o co-tratamiento con otros diuréticos potentes deben ser considerados antes de la decisión de usarlos. No se incrementó la incidencia de mortalidad entre los pacientes tomando otros diuréticos como medicación concomitante a Risperidona. Independientemente del tratamiento, la deshidratación fue el factor de riesgo común para la mortalidad, por lo tanto debe ser evitada en pacientes ancianos con demencia.

Nuevas reacciones adversas:

Las frecuencias se derivan de los datos reportados en la literatura que hacen referencia a estudios donde la furosemida fue utilizada en 1387 pacientes a cualquier dosis y en cualquier indicación. Cuando las categorías de la frecuencia de reacciones adversas para el mismo evento adverso fueron diferentes, la categoría de mayor frecuencia fue seleccionada.

Cuando sea aplicable, las siguientes convenciones de frecuencia del CIOMS son empleadas:

Muy común $\geq 10\%$; Común ≥ 1 y $< 10\%$; Poco común ≥ 0.1 y $< 1\%$; Raro ≥ 0.01 y $< 0.1\%$; Muy raro $< 0.01\%$; Desconocido (la frecuencia no puede ser estimada con los datos disponibles).

- Trastornos del metabolismo y la nutrición

Acta 23 de 2015 # 3.16.9:

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La tolerancia a la glucosa puede verse disminuida. En aquellos pacientes con diabetes mellitus esto puede conducir a un deterioro del control metabólico, pudiendo manifestarse una diabetes mellitus latente.

CCDS V12:

Muy común: alteraciones de los electrolitos (incluyendo las sintomáticas), deshidratación e hipovolemia especialmente en pacientes ancianos, aumento de la creatinina sérica, aumento de los niveles séricos de triglicéridos.

Comunes: hiponatremia, hipocloremia, hipocalcemia, aumento del nivel sérico de colesterol, aumento de los niveles de ácido úrico, ataques de gota.

Poco comunes: intolerancia a la glucosa. Diabetes mellitus latente puede volverse manifiesta.

Desconocidas: hipocalcemia, hipomagnesemia, aumento de los niveles séricos de úrea, alcalosis metabólica.

Síndrome de Pseudo Bartter en el contexto de un inadecuado uso y/o uso prolongado de furosemida.

- Trastornos vasculares

Acta 23 de 2015 # 3.16.9:

Furosemida puede causar una reducción de la presión arterial, si esta es pronunciada, puede originar signos y síntomas tales como empeoramiento de la capacidad de concentración y reacción, obnubilación leve, sensación de presión en la cabeza, cefalea, mareos, somnolencia, debilidad, trastornos de la visión, sequedad de boca, intolerancia ortostática. En raras ocasiones pueden aparecer casos de vasculitis.

CCDS V12:

Muy común (para infusión I.V.): Hipotensión, incluyendo hipotensión ortostática, ver precauciones.

Raros: vasculitis.

No conocidos: trombosis.

- Trastornos renales y urinarios

Acta 23 de 2015 # 3.16.9:

Furosemida conduce a un aumento de la excreción de iones sodio y cloro y en consecuencia de agua. Adicionalmente, también se incrementa la excreción de otros electrolitos (en especial potasio, calcio y magnesio). Pueden aparecer

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



alteraciones electrolíticas sintomáticas y alcalosis metabólica en forma de un déficit gradual de electrolitos. Los signos de alteraciones electrolíticas incluyen sed intensa, cefalea, confusión, calambres musculares, tetania, debilidad muscular, alteraciones del ritmo cardiaco y síntomas gastrointestinales. El desarrollo de alteraciones electrolíticas está influenciado por factores tales como enfermedades subyacentes (p.ej. cirrosis hepática, insuficiencia cardiaca), medicación concomitante, y nutrición. En especial y como consecuencia de vómitos y diarrea puede aparecer un déficit de potasio. La acción diurética de furosemida puede dar lugar o bien contribuir a la aparición de hipovolemia y deshidratación, en particular en pacientes ancianos. La depleción grave de fluidos puede conducir a la hemoconcentración con desarrollo de una tendencia a las trombosis.

El aumento en la producción de orina puede provocar o agravar las molestias en pacientes con obstrucción del flujo de orina. Así pues, se puede producir una retención aguda de orina con posibles complicaciones secundarias, por ejemplo en pacientes con trastornos del vaciado de la vejiga, hiperplasia prostática o estrechamiento uretral. En raras ocasiones se han reportado casos de nefritis intersticial. En los niños prematuros, furosemida puede precipitar una nefrocalcinosis/nefrolitiasis. Si furosemida se administra a niños prematuros durante las primeras semanas de vida, puede ocasionar un aumento del riesgo de persistencia de un ductus arterioso patente.

CCDS V12:

Común: aumento del volumen
urinario. Raro: nefritis
túbulointersticial.

Desconocidas: aumento de sodio urinario, aumento del cloro urinario, retención urinaria (en pacientes con obstrucción parcial del flujo urinario, ver Precauciones), nefrocalcinosis/nefrolitiasis en infantes prematuros (ver Precauciones), falla renal (ver Interacciones).

- Trastornos gastrointestinales

Acta 23 de 2015 # 3.16.9

Raramente pueden aparecer náuseas, vómitos o diarrea.

CCDS V12:

Poco común: náusea. Rara: vómito, diarrea. Muy rara: pancreatitis aguda.

- Trastornos hepato-biliares

Acta 23 de 2.015 # 3.16.9:

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En casos aislados se puede desarrollar colestásis intrahepática, incremento de las transaminasas hepáticas o pancreatitis aguda.

CCDS V12:

Muy raro: colestásis, incremento de las transaminasas.

- Trastornos del oído y el laberinto

Acta 23 de 2015 # 3.16.9:

Raramente se pueden producir trastornos auditivos y tinnitus, aunque de carácter transitorio, en especial en pacientes con insuficiencia renal, hipoproteïnemia (p.ej. síndrome nefrótico) y/o tras una administración intravenosa demasiado rápida de furosemida.

CCDS V12:

Poco común: Trastornos de la audición, aunque generalmente transitorios, particularmente en pacientes con falla renal, hipoproteïnemia, (p. ej. Síndrome nefrótico) y/o cuando la furosemida se administra por vía intravenosa demasiado rápido. Casos de sordera, a veces irreversible se han reportado después de la administración oral o IV de furosemida.

Muy raro: tinitus.

- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Acta 23 de 2.015 # 3.16.9:

Ocasionalmente se pueden producir reacciones cutáneas y de las mucosas como prurito, urticaria, otras erupciones o ampollas, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, púrpura, y Fotosensibilidad. En raras ocasiones tienen lugar reacciones anafilácticas o anafilactoides graves (p.ej. con shock).

CCDS V12:

Poco común: prurito, urticaria, rash, dermatitis bullosa, eritema multiforme, pénfigo, dermatitis exfoliativa, púrpura, reacción de fotosensibilidad.

Desconocida: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantematosa generalizada aguda, rash relacionado con medicamentos con eosinofilia, síntomas sistémicos, reacciones liquenoides.

- Trastornos del sistema inmune

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Raro: Reacciones anafilácticas y anafilactoides severas (p. ej. con shock). Desconocido: exacerbación o activación de lupus eritematoso sistémico.

- Trastornos del sistema nervioso

Acta 23 de 2015 # 3.16.9 y CCDS V12: Raro: parestesias

Común: Encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepatocelular (ver Contraindicaciones).

CCDS V12: Desconocido. Mareos, desmayos ó pérdida de la conciencia, dolor de cabeza.

- Trastornos del tejido conectivo y músculoesquelético:

Desconocido: casos de rhabdomiolisis han sido reportados, a menudo, en el contexto de hipocalcemia severa. Ver sección Contraindicaciones.

- Trastornos de la sangre y el sistema linfático

Acta 23 de 2015 # 3.16.9:

El tratamiento con furosemida puede dar lugar a un aumento temporal de los niveles hemáticos de urea y creatinina, y elevación de los niveles séricos de colesterol y triglicéridos. También pueden aumentar los niveles séricos de ácido úrico, pudiéndose producir ataques de gota. Ocasionalmente puede aparecer trombocitopenia, en raras ocasiones eosinofilia, fiebre o leucopenia, y en casos aislados agranulocitosis, anemia aplásica o anemia hemolítica.

CCDS V12:

Común: hemoconcentración. Poco común: trombocitopenia. Raro: leucopenia, eosinofilia. Muy raro: agranulocitosis, anemia aplásica o anemia hemolítica.

- Trastornos congénitos y familiares/genéticos

Desconocidos: aumento del riesgo de persistencia del ducto arterioso permeable cuando se administra furosemida a infantes prematuros durante las primeras semanas de vida.

- Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Desconocidos: Reacciones locales, tales como dolor, después de la administración intramuscular.

Raro: fiebre.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Información para prescribir LASIX-FUROSEMIDA CCDS V12 LRC 23 Junio 2017. Revisión Septiembre 2017**

Nuevas indicaciones:

Diurético, Antihipertensivo usado en:

- **Retención de líquidos asociada con falla cardiaca congestiva crónica (si se requiere tratamiento diurético).**
- **Retención de líquidos asociada con falla cardiaca congestiva aguda.**
- **Retención de líquidos asociada con falla renal crónica.**
- **Mantenimiento de la excreción de líquidos en falla renal aguda, incluyendo la causada por embarazo o quemaduras.**
- **Retención de líquido asociada con síndrome nefrótico (si se requiere tratamiento diurético).**
- **Retención de líquidos asociada con enfermedad hepática (si es necesario proporcionar tratamiento complementario al de los antagonistas de la aldosterona).**
- **Hipertensión.**
- **Crisis hipertensiva (como medida de apoyo).**
- **Apoyo a la diuresis forzada.**

Nueva dosificación:

- **General**

La dosis usada debe ser la mínima suficiente para lograr el efecto deseado (Dosis menor efectiva).

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- VIA ORAL -TABLETAS

Adultos: Iniciar con 20 mg, 40 mg, u 80 mg al día. Dosis de mantenimiento de 20 mg ó 40 mg al día. La dosis máxima es en función de la respuesta diurética.

Población Pediátrica: 2 mg /Kg de peso corporal, hasta un máximo de 40 mg por día.

Administración:

Se recomienda que Lasix® sea tomado con el estómago vacío. Las tabletas deben tragarse sin masticar y con cantidades suficientes de líquido.

- VIA PARENTERAL_ - SOLUCIÓN INYECTABLE

La furosemida se administra por vía parenteral sólo cuando la administración oral no sea factible o efectiva (por ejemplo en absorción intestinal deteriorada) o si se requiere un efecto rápido. Si se usa terapia intravenosa, se recomienda que la transferencia a la terapia oral se lleve a cabo lo más pronto posible.

Para lograr una eficacia óptima y suprimir la contrarregulación, es preferible una infusión continua de furosemida a repetidas inyecciones de bolo.

Cuando la infusión continua de furosemida no sea factible para efectuar tratamiento de seguimiento después de una o varias dosis agudas de bolo, es preferible un régimen de seguimiento con dosis bajas administradas a intervalos cortos (aproximadamente cada 4 horas) a un régimen con dosis mayores de bolo en intervalos mayores.

Dosis inicial: 20 a 40 mg (1 o 2 ampollas) administrados vía intravenosa (o intramuscular en casos excepcionales) la dosis máxima varía en función de la respuesta individual. Si se requiere más dosis, se debe administrar incrementando 20 mg y no con aumento de frecuencia.

En los adultos, la máxima dosis diaria recomendada de furosemida tanto para la administración oral como para la intravenosa es de 1500 mg.

La duración del tratamiento depende de la indicación y el médico la determina individualmente.

La pérdida de peso inducida por la diuresis no debe exceder a 1 Kg/día.

Población Pediátrica:

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solo se recomienda la administración intravenosa de furosemida a niños menores de 15 años en casos excepcionales. La dosis se adapta al peso corporal y los intervalos de dosificación recomendados van de 0.5 a 1 mg/kg de peso corporal al día hasta un máximo de 20 mg como dosis máxima diaria.

Población Geriátrica:

La dosis inicial recomendada es de 20 mg/día, incrementando gradualmente la dosis hasta conseguir la respuesta necesaria.

Administración:

Inyección o infusión intravenosa: La furosemida intravenosa debe inyectarse o infundirse con lentitud; no debe excederse una tasa de 4 mg por minuto y nunca debe darse en asociación con otros medicamentos en la misma jeringa. En los pacientes con deterioro severo de la función renal (creatinina sérica >5 mg/dl), se recomienda que no se exceda una tasa de infusión de 2,5 mg por minuto.

Inyección intramuscular: La administración intramuscular debe restringirse a casos excepcionales en los cuales ni la administración oral ni la intravenosa sean factibles. Debe tenerse en cuenta que la inyección intramuscular no es adecuada para el tratamiento de condiciones agudas como el edema pulmonar.

Recomendaciones especiales sobre las dosis

La dosificación para los adultos se basa, en general, en las siguientes pautas:

- **Retención de líquidos asociada con enfermedad hepática**

La furosemida se usa para proporcionar tratamiento suplementario al de los antagonistas de la aldosterona en casos en los que estos solos no sean suficientes. Con el fin de evitar complicaciones como intolerancia ortostática o desequilibrios de los electrolitos o de la relación ácido-base, o encefalopatía hepática, la dosis debe ser titulada cuidadosamente de tal manera que la pérdida de líquido sea gradual. Para los adultos, esto significa una dosis que conduzca a una pérdida aproximada de 0,5 kg de peso corporal por día.

La dosis oral inicial recomendada es de 20 mg a 80 mg diarios. Puede ajustarse según sea necesario, de acuerdo con la respuesta. La dosis diaria puede administrarse como dosis única o en dosis divididas. Si el tratamiento



intravenoso es absolutamente necesario, la dosis inicial única es de 20 mg a 40 mg.

- **Insuficiencia renal:** en pacientes con insuficiencia grave de la función renal (creatinina en suero > 5mg/dl), se recomienda que el intervalo de perfusión no sea superior a 2.5 mg por minuto.
- **Falla renal:** Retención de líquidos asociada con falla renal crónica

La respuesta natriurética a la furosemida depende de varios factores, incluyendo la severidad de la falla renal y el balance sódico y, por tanto, el efecto de una dosis no puede ser predicho con precisión. En los pacientes con falla renal crónica, la dosis debe ser titulada cuidadosamente, de tal manera que la pérdida inicial de líquido sea gradual. Para los adultos, esto significa una dosis que conduce a una pérdida aproximada de 2 kg de peso corporal (aproximadamente 280 mmol Na⁺) por día.

La dosis oral inicial recomendada es de 40 mg a 80 mg diarios. Puede ajustarse según sea necesario, de acuerdo con la respuesta. La dosis diaria total puede administrarse como una dosis única o en dos dosis.

En pacientes sometidos a diálisis, la dosis oral usual de mantenimiento está entre 250 mg y 1500 mg diarios.

En el tratamiento intravenoso, la dosis de furosemida puede determinarse mediante el inicio con una infusión intravenosa continua de 0,1 mg por minuto y el posterior incremento gradual de la tasa cada media hora, de acuerdo con la respuesta.

- **Falla renal:** Mantenimiento de la excreción de líquidos en falla renal aguda
La hipovolemia, la hipotensión y los desequilibrios significativos de los electrolitos y ácido-base deberán corregirse antes de iniciar la administración de la furosemida. Se recomienda que la transferencia de administración de la ruta intravenosa a la oral se efectúe tan pronto como sea posible.

La dosis inicial recomendada es de 20 a 40 mg diarios, administrados como inyección intravenosa. Esta dosis puede ser adaptada a la respuesta del paciente si es necesario. La dosis diaria total puede administrarse como dosis única o en varias dosis durante el día. Si no lleva al aumento deseado en la excreción de líquidos, la furosemida puede administrarse como una



infusión intravenosa continua, iniciando con una tasa de 50 mg a 100 mg por hora.

- **Alteración renal: Retención de líquidos asociada con síndrome nefrótico**
En pacientes con síndrome nefrótico la dosis debe ser determinada con precaución, debido al riesgo a una alta incidencia de los efectos adversos. La dosis oral inicial recomendada es de 40 mg a 80 mg diarios. Puede ajustarse según sea necesario, de acuerdo con la respuesta. La dosis total diaria puede administrarse como dosis única o en varias dosis. Ver Precauciones.
- **Retención de líquidos asociada con falla cardíaca congestiva crónica**
La dosis oral inicial recomendada es de 20 mg a 80 mg diarios. Esto puede ajustarse según sea necesario, de acuerdo con la respuesta. Se recomienda que la dosis diaria se administre como dos o tres dosis.
- **Retención de líquidos asociada con falla cardíaca congestiva aguda**
La dosis inicial recomendada es de 20 a 40 mg administrados como una inyección intravenosa de bolo. La dosis puede ajustarse según sea necesario de acuerdo con la respuesta.
- **Hipertensión**
La furosemida puede usarse sola o en combinación con otros agentes antihipertensivos.

La dosis oral usual de mantenimiento es de 20 mg a 40 mg diarios. En hipertensión asociada con falla renal crónica, pueden requerirse dosis mayores.
- **Crisis hipertensiva (además de otras medidas terapéuticas)**
La dosis inicial recomendada en crisis hipertensivas es de 20 mg a 40 mg administrados en bolos por inyección intravenosa. Esta dosis puede adaptarse según sea necesario, de acuerdo con la respuesta.
- **Edema pulmonar (en fallo cardíaco agudo):** Debe administrarse una dosis inicial de 40 mg de furosemida vía intravenosa. Si por la situación del paciente es necesario, se administrará otra inyección de 20 a 40 mg de furosemida 30-60 minutos después. La furosemida se debe utilizar además de otras medidas terapéuticas.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración intramuscular debe restringirse a casos excepcionales en que no sea posible la administración oral ni la administración intravenosa. Debe señalarse que la inyección intramuscular no es adecuada para el tratamiento de situaciones agudas como el edema pulmonar

- **Apoyo de diuresis forzada en casos de envenenamiento**

La furosemida se administra por vía intravenosa adicionalmente a las infusiones de soluciones de electrolitos. La dosis depende de la respuesta a la furosemida. Las pérdidas de líquidos y electrolitos deben corregirse antes y durante el tratamiento. En caso de envenenamiento con sustancias ácidas o alcalinas, la eliminación puede aumentarse adicionalmente mediante la alcalinización o acidificación, respectivamente, de la orina.

La dosis inicial recomendada es de 20 mg a 40 mg administrados por vía intravenosa.

Niños

En los niños, la dosificación debe reducirse con relación al peso corporal. En los niños, la dosis recomendada de furosemida para la administración oral es de 2 mg/kg de peso corporal hasta una dosis máxima diaria de 40 mg. La dosis recomendada de administración parenteral de furosemida es de 1 mg/kg de peso corporal hasta una dosis máxima diaria de 20 mg.

Nuevas precauciones y advertencias:

Adminístrese con precaución en pacientes con diabetes mellitus.

Se debe asegurar el flujo urinario. En pacientes con obstrucción parcial del flujo urinario (por ejemplo, pacientes con trastornos de vaciamiento de la vejiga, hiperplasia prostática o estrechamiento de la uretra), el incremento de la producción de orina puede ocasionar o empeorar las molestias. Por lo tanto, estos pacientes requieren monitoreo cuidadoso, especialmente durante las etapas iniciales del tratamiento.

El tratamiento con Lasix® requiere supervisión médica regular. Se necesita monitoreo particularmente cuidadoso:

- **En pacientes con hipotensión.**
- **En pacientes que podrían llegar a estar en riesgo particular de una caída pronunciada de la presión sanguínea como, por ejemplo, los pacientes con**



estenosis significativa de las arterias coronarias o de los vasos sanguíneos que alimentan el cerebro.

- **En pacientes con diabetes mellitus latente o manifiesta, o variación de la glicemia.**
- **En pacientes con gota e hiperuricemia.**
- **En pacientes con enfermedad hepática, síndrome hepatorenal, es decir, con falla renal funcional asociada con enfermedad hepática severa.**
- **En pacientes con hipoproteinemia asociada, por ejemplo, con síndrome nefrótico (el efecto de la furosemida puede debilitarse y su ototoxicidad potenciarse). Se requiere una titulación cautelosa de la dosis.**
- **En infantes prematuros (posible desarrollo de nefrocalcinosis y/o nefrolitiasis; la función renal debe monitorearse y debe realizarse una ultrasonografía renal).**
- **Coadministración con sales de litio. Ver Precauciones para el Uso.**
- **Porfiria aguda.**
- **Por lo general, durante la terapia con furosemida se recomienda un monitoreo regular de la creatinina, el sodio y el potasio séricos; un monitoreo particularmente estrecho se requiere en los pacientes con alto riesgo de desarrollar desequilibrios de los electrolitos o en caso de pérdida adicional significativa de líquidos (debido, por ejemplo, a vómito, diarrea o sudoración intensa). Deben corregirse la hipovolemia o la deshidratación, así como cualquier desorden significativo de los electrolitos o de la relación ácido-base. Puede llegar a requerirse una suspensión temporal de la furosemida.**
- **Se requiere precaución en pacientes con reducción de volumen sanguíneo con colapso circulatorio y posibilidades de trombosis y embolismo, particularmente en la población geriátrica, asociado al exceso de furosemida.**
- **Ototoxicidad (puede aumentar el riesgo se administra concomitante con otros ototóxicos).**
- **En pacientes con enfermedad renal progresiva y severa. Administración con sorbitol (puede aumentar la deshidratación).**
- **Medicamentos que prolonguen el QT.**
- **Los pacientes con intolerancia a la lactosa o mala absorción no deben consumir el producto Lasix® tabletas, ya que contiene lactosa.**

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Deportistas:** puede resultar positivo en las pruebas de dopaje.

Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico.

- **Existe la posibilidad de exacerbación o activación de lupus eritematoso sistémico.**

Uso concomitante con Risperidona:

En los estudios de Risperidona controlados con placebo, en pacientes ancianos, con demencia, se observó una mayor incidencia de mortalidad en el grupo de pacientes tratados con Risperidona más furosemida (7.3%; edad media 89 años, rango 75-97 años) cuando se comparó con pacientes tratados con risperidona solamente (3.1%; media de edad 84 años, rango 70-96 años) o furosemida sola (4,1%; media de edad 80 años, rango 67-90 años)- El uso concomitante de risperidona con otros diuréticos (principalmente con diuréticos tiazídicos usados a dosis bajas) no se asoció con hallazgos similares.

No se ha identificado un mecanismo fisiopatológico para explicar este hallazgo y no se observó un patrón consistente en la causa de la muerte. Sin embargo, se debe tener precaución, los riesgos y beneficios de esta combinación o co-tratamiento con otros diuréticos potentes deben ser considerados antes de la decisión de usarlos. No se incrementó la incidencia de mortalidad entre los pacientes tomando otros diuréticos como medicación concomitante a Risperidona. Independientemente del tratamiento, la deshidratación fue el factor de riesgo común para la mortalidad, por lo tanto debe ser evitada en pacientes ancianos con demencia.

Nuevas reacciones adversas:

Las frecuencias se derivan de los datos reportados en la literatura que hacen referencia a estudios donde la furosemida fue utilizada en 1387 pacientes a cualquier dosis y en cualquier indicación. Cuando las categorías de la frecuencia de reacciones adversas para el mismo evento adverso fueron diferentes, la categoría de mayor frecuencia fue seleccionada.

Cuando sea aplicable, las siguientes convenciones de frecuencia del CIOMS son empleadas:

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy común $\geq 10\%$; Común ≥ 1 y $< 10\%$; Poco común ≥ 0.1 y $< 1\%$; Raro ≥ 0.01 y $< 0.1\%$; Muy raro $< 0.01\%$; Desconocido (la frecuencia no puede ser estimada con los datos disponibles).

- **Trastornos del metabolismo y la nutrición**

La tolerancia a la glucosa puede verse disminuida. En aquellos pacientes con diabetes mellitus esto puede conducir a un deterioro del control metabólico, pudiendo manifestarse una diabetes mellitus latente.

Muy común: alteraciones de los electrolitos (incluyendo las sintomáticas), deshidratación e hipovolemia especialmente en pacientes ancianos, aumento de la creatinina sérica, aumento de los niveles séricos de triglicéridos.

Comunes: hiponatremia, hipocloremia, hipocalemia, aumento del nivel sérico de colesterol, aumento de los niveles de ácido úrico, ataques de gota.

Poco comunes: intolerancia a la glucosa. Diabetes mellitus latente puede volverse manifiesta.

Desconocidas: hipocalcemia, hipomagnesemia, aumento de los niveles séricos de úrea, alcalosis metabólica.

Síndrome de Pseudo Bartter en el contexto de un inadecuado uso y/o uso prolongado de furosemida.

- **Trastornos vasculares**

Furosemida puede causar una reducción de la presión arterial, si esta es pronunciada, puede originar signos y síntomas tales como empeoramiento de la capacidad de concentración y reacción, obnubilación leve, sensación de presión en la cabeza, cefalea, mareos, somnolencia, debilidad, trastornos de la visión, sequedad de boca, intolerancia ortostática. En raras ocasiones pueden aparecer casos de vasculitis.

Muy común (para infusión I.V.): Hipotensión, incluyendo hipotensión ortostática, ver precauciones.

Raros: vasculitis.

No conocidos: trombosis.

- **Trastornos renales y urinarios**

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Furosemida conduce a un aumento de la excreción de iones sodio y cloro y en consecuencia de agua. Adicionalmente, también se incrementa la excreción de otros electrolitos (en especial potasio, calcio y magnesio). Pueden aparecer alteraciones electrolíticas sintomáticas y alcalosis metabólica en forma de un déficit gradual de electrolitos. Los signos de alteraciones electrolíticas incluyen sed intensa, cefalea, confusión, calambres musculares, tetania, debilidad muscular, alteraciones del ritmo cardiaco y síntomas gastrointestinales. El desarrollo de alteraciones electrolíticas está influenciado por factores tales como enfermedades subyacentes (p.ej. cirrosis hepática, insuficiencia cardiaca), medicación concomitante, y nutrición. En especial y como consecuencia de vómitos y diarrea puede aparecer un déficit de potasio. La acción diurética de furosemida puede dar lugar o bien contribuir a la aparición de hipovolemia y deshidratación, en particular en pacientes ancianos. La depleción grave de fluidos puede conducir a la hemoconcentración con desarrollo de una tendencia a las trombosis.

El aumento en la producción de orina puede provocar o agravar las molestias en pacientes con obstrucción del flujo de orina. Así pues, se puede producir una retención aguda de orina con posibles complicaciones secundarias, por ejemplo en pacientes con trastornos del vaciado de la vejiga, hiperplasia prostática o estrechamiento uretral. En raras ocasiones se han reportado casos de nefritis intersticial. En los niños prematuros, furosemida puede precipitar una nefrocalcinosis/nefrolitiasis. Si furosemida se administra a niños prematuros durante las primeras semanas de vida, puede ocasionar un aumento del riesgo de persistencia de un ductus arterioso patente.

**Común: aumento del volumen
urinario. Raro: nefritis
túbulointersticial.**

Desconocidas: aumento de sodio urinario, aumento del cloro urinario, retención urinaria (en pacientes con obstrucción parcial del flujo urinario, ver Precauciones), nefrocalcinosis/nefrolitiasis en infantes prematuros (ver Precauciones), falla renal (ver Interacciones).

• Trastornos gastrointestinales

Raramente pueden aparecer náuseas, vómitos o diarrea.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poco común: náusea. Rara: vómito, diarrea. Muy rara: pancreatitis aguda.

- **Trastornos hepato-biliares**

En casos aislados se puede desarrollar colestásis intrahepática, incremento de las transaminasas hepáticas o pancreatitis aguda.

Muy raro: colestásis, incremento de las transaminasas.

- **Trastornos del oído y el laberinto**

Raramente se pueden producir trastornos auditivos y tinnitus, aunque de carácter transitorio, en especial en pacientes con insuficiencia renal, hipoproteinemia (p.ej. síndrome nefrótico) y/o tras una administración intravenosa demasiado rápida de furosemida.

Poco común: Trastornos de la audición, aunque generalmente transitorios, particularmente en pacientes con falla renal, hipoproteinemia, (p. ej. Síndrome nefrótico) y/o cuando la furosemida se administra por vía intravenosa demasiado rápido. Casos de sordera, a veces irreversible se han reportado después de la administración oral o IV de furosemida.

Muy raro: tinitus.

- **Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo**

Ocasionalmente se pueden producir reacciones cutáneas y de las mucosas como prurito, urticaria, otras erupciones o ampollas, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, púrpura, y Fotosensibilidad. En raras ocasiones tienen lugar reacciones anafilácticas o anafilactoides graves (p.ej. con shock).

Poco común: prurito, urticaria, rash, dermatitis bullosa, eritema multiforme, pénfigo, dermatitis exfoliativa, púrpura, reacción de fotosensibilidad.

Desconocida: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática generalizada aguda, rash relacionado con medicamentos con eosinofilia, síntomas sistémicos, reacciones liquenoides.

- **Trastornos del sistema inmune**

Raro: Reacciones anafilácticas y anafilactoides severas (p. ej. con shock). Desconocido: exacerbación o activación de lupus eritematoso sistémico.

- **Trastornos del sistema nervioso**

Raro: parestesias

Común: Encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepatocelular.

Desconocido. Mareos, desmayos ó pérdida de la conciencia, dolor de cabeza.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Trastornos del tejido conectivo y músculoesquelético:**
Desconocido: casos de rhabdomiólisis han sido reportados, a menudo, en el contexto de hipocalcemia severa. Ver sección Contraindicaciones.

- **Trastornos de la sangre y el sistema linfático**

El tratamiento con furosemida puede dar lugar a un aumento temporal de los niveles hemáticos de urea y creatinina, y elevación de los niveles séricos de colesterol y triglicéridos. También pueden aumentar los niveles séricos de ácido úrico, pudiéndose producir ataques de gota. Ocasionalmente puede aparecer trombocitopenia, en raras ocasiones eosinofilia, fiebre o leucopenia, y en casos aislados agranulocitosis, anemia aplásica o anemia hemolítica.

Común: hemoconcentración. **Poco común:** trombocitopenia. **Raro:** leucopenia, eosinofilia. **Muy raro:** agranulocitosis, anemia aplásica o anemia hemolítica.

- **Trastornos congénitos y familiares/genéticos**

Desconocidos: aumento del riesgo de persistencia del ducto arterioso permeable cuando se administra furosemida a infantes prematuros durante las primeras semanas de vida.

- **Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración**

Desconocidos: Reacciones locales, tales como dolor, después de la administración intramuscular.

Raro: fiebre.

3.4.1.3 **ADVANTAN® EMULSION**

Expediente : 19926305
Radicado : 20191080951
Fecha : 02/05/2019
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada 100g de emulsión contiene 0,1g de Metilprednisolona Aceponato

Forma farmacéutica: Emulsión tópica

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Terapia Corticosteroide Para Dermatitis

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento. Tuberculosis o procesos sifilíticos en el área a tratar, afecciones virales (varicela, herpes zoster), rosácea, dermatitis perioral y reacciones cutáneas postvacunales en el área a tratar. Niños menores de cuatro (4) meses de edad.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Inserto Versión 10
- Información para prescribir Versión 10

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de eczema exógeno agudo (dermatitis por contacto alérgica, eczema degenerativo tóxico, eczema numular, eczema dishidrótico), dermatitis atópica (neurodermatitis), eczema seborreico, eczema gravitacional, dermatitis solar (quemadura solar severa) y eczema no clasificado. Advantan emulsión se indica para niños desde la edad de 4 meses.

Nuevas contraindicaciones

Procesos sifilíticos o tuberculosos en el área a tratar; enfermedades virales (por ejemplo, varicela, herpes zóster), rosácea, dermatitis perioral, úlceras, acné vulgar, enfermedades atróficas de la piel y reacciones cutáneas posteriores a la vacunación en el área a tratar. Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

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

Nuevas indicaciones:

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Terapia Corticosteroide Para Dermatitis, para uso en pacientes con:

Eczema exógeno agudo (dermatitis por contacto alérgica, eczema degenerativo tóxico, eczema numular, eczema dishidrótico), dermatitis atópica (neurodermatitis), eczema seborreico y eczema gravitacional. Advantan emulsión se indica para niños desde la edad de 4 meses.

Nuevas contraindicaciones

Procesos sifilíticos o tuberculosos en el área a tratar; enfermedades virales (por ejemplo, varicela, herpes zóster), rosácea, dermatitis perioral, úlceras, acné vulgar, enfermedades atróficas de la piel y reacciones cutáneas posteriores a la vacunación en el área a tratar. Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de uso

Se necesita terapia específica adicional en enfermedades cutáneas infectadas por bacterias y/o en infecciones micóticas. Las infecciones cutáneas locales pueden potenciarse por el uso de glucocorticoides tópicos.

Se debe tener cuidado al utilizar Advantan emulsión para evitar el contacto con los ojos, las heridas abiertas profundas y la mucosa.

No se ha observado un deterioro de la función adrenocortical en niños bajo un tratamiento no oclusivo sobre una gran área (40-90% de la superficie cutánea) con Advantan, ungüento graso al 0.1%. Tras la aplicación de Advantan, ungüento al 0.1% sobre 60% de la superficie cutánea bajo condiciones oclusivas durante 22 horas, se observó en voluntarios sanos adultos la supresión de niveles de cortisol en plasma y su influencia sobre el ritmo circadiano. No debe utilizarse Advantan emulsión bajo condiciones oclusivas. Tomar en cuenta que los pañales pueden ser oclusivos. Lo anterior es especialmente relevante ya que Advantan emulsión no se recomienda para uso en bebés menores a los 4 meses.

Como se conoce a partir de los corticoides sistémicos, el glaucoma también puede desarrollarse a partir del uso de corticoides locales (por ejemplo, después de una aplicación de grandes dosis o extensa durante un período prolongado, técnicas de apósitos oclusivos o aplicación en la piel alrededor de

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

los ojos).

Algunos de los excipientes en Advantan emulsión pueden reducir la eficacia de los productos de látex tales como condones o diafragmas.

Posología y método de administración:

Método de administración

Advantan emulsión debe utilizarse de manera tópica y aplicarse ligeramente una vez al día sobre las áreas afectadas mientras se frota suavemente.

Régimen posológico

En general, la duración de uso no debería superar las 2 semanas.

Si la piel se seca de manera excesiva durante el uso de Advantan emulsión, dependiendo del tipo individual de piel involucrado, se recomienda una terapia de ayuda (con/sin emulsión o un ungüento graso de fase única) como emoliente cutáneo

La Sala considera que el inserto y la información para prescribir deben ajustarse al presente concepto.

3.4.1.4. COARTEM® TABLETAS DISPERSABLES 20/120 MG

Expediente : 20005913
Radicado : 20191073898
Fecha : 22/04/2019
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada Tableta dispersable contiene 20 mg de Artemetero y 120 mg de Lumefantrina

Forma farmacéutica: Tableta dispersable

Indicaciones:

Tratamiento y tratamiento de reserva para casos de urgencia de niños y lactantes con paludismo agudo y no complicado debido a una infección o una co-infección por p.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Falciparum. Coartem® también está recomendado para el tratamiento de las infecciones palúdicas contraídas en zonas con multiresistencia estable o en aumento.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquier excipiente de coartem dispersable; paludismo grave; primer trimestre del embarazo en situaciones en que se disponga de otros antipalúdicos eficaces; arritmia cardíaca, bradicardia, cardiopatías graves, prolongación del intervalo qtc, antecedentes familiares de muerte súbita; trastornos del equilibrio electrolítico, por ejemplo: hipopotasemia o hipomagnesemia; uso simultáneo de fármacos que son metabolizados por la enzima citocrómica cyp2d6 o de fármacos que pueden prolongar el intervalo qtc.

Advertencias: no está indicado para el uso preventivo. No se recomienda en caso de paludismo grave. Precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave, en pacientes que rechazan la ingestión de alimentos y durante el segundo y tercer trimestres del embarazo. Contraindicado en el primer trimestre del embarazo si la gestante dispone de otros antipalúdicos adecuados y eficaces. Se recomienda un método anticonceptivo adecuado.

No se recomienda la lactancia. Debido al riesgo de mareo, fatiga o astenia, no se aconseja la conducción de vehículos ni la utilización de máquinas. No se debe administrar junto con otros antipalúdicos, salvo si no se dispone de otra opción terapéutica. Se debe tener un especial cuidado con los pacientes tratados previamente con halofantrina.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión IPL N/A del 2 de julio de 2018

Nuevas indicaciones:

Coartem dispersable es una combinación en dosis fijas de artemetero y lumefantrina que actúa como esquizonticida hemático. Está indicado para el:

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento (incluido el tratamiento de reserva en situaciones de urgencia) de adolescentes y niños (incluidos lactantes que pesen más de 5 kg) con infecciones agudas y no complicadas atribuidas a *Plasmodium falciparum* o con infecciones mixtas por *Plasmodium falciparum*. Dado que Coartem es eficaz contra cepas farmacosensibles y farmacorresistentes de *Plasmodium falciparum*, también se recomienda para combatir las infecciones palúdicas contraídas en zonas donde los parásitos pueden ser resistentes a otros antipalúdicos.

Tratamiento de reserva en situaciones de urgencia:

La mayoría de los turistas y de las personas en viaje que, en principio, no estén inmunizados, podrán obtener atención médica inmediata en cuanto se sospeche que han contraído la infección palúdica. No obstante, es posible que una minoría de pacientes que corran riesgo de infección no puedan obtener atención médica en un plazo de 24 horas tras el inicio de los síntomas, sobre todo si se encuentran en zonas aisladas y lejos de los servicios médicos. En tales casos, se aconseja la prescripción de Coartem dispersable, para que los padres o los cuidadores lo lleven consigo y se lo puedan administrar a los niños (como tratamiento de reserva en caso de urgencia).

Se deben tener en cuenta las directrices oficiales sobre el uso adecuado de antipalúdicos.

Nueva dosificación:

Posología y Administración

Los comprimidos dispersables están indicados únicamente para los lactantes y los niños. Los adolescentes y los adultos disponen de una formulación aparte de comprimidos.

Posología para lactantes y niños que pesen entre 5 y menos de 35 kg y no hayan cumplido aún los 12 años

Se recomienda un régimen de 6 tomas, de entre 1 y 3 comprimidos dispersables por toma, según el peso corporal.

Peso de 5 kg a <15 kg: 1 comprimido dispersable en el momento del diagnóstico inicial, 1 comprimido dispersable después de 8 horas y luego 1 comprimido dispersable dos veces al día (por la mañana y la noche) durante los 2 días siguientes (el ciclo completo representa 6 comprimidos dispersables).

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Peso de 15 kg a <25 kg: 2 comprimidos dispersables en una sola toma en el momento del diagnóstico inicial, 2 comprimidos dispersables después de 8 horas y luego 2 comprimidos dispersables dos veces al día (por la mañana y la noche) durante los dos días siguientes (el ciclo completo representa 12 comprimidos dispersables).

Peso de 25 kg a <35 kg: 3 comprimidos dispersables en una sola toma en el momento del diagnóstico inicial, 3 comprimidos dispersables después de 8 horas y luego 3 comprimidos dispersables dos veces al día (por la mañana y la noche) durante los dos días siguientes (el ciclo completo representa 18 comprimidos dispersables).

Tratamiento ordinario y tratamiento de reserva en situaciones de urgencia
El tratamiento debe administrarse en el momento del diagnóstico inicial o cuando comiencen los síntomas.

Infecciones nuevas o que recrudecen

Los datos provenientes de un número limitado de pacientes tratados con Coartem indican que las infecciones nuevas o que recrudecen pueden tratarse con una segunda tanda de tratamiento.

Poblaciones especiales

Lactantes de menos de 5 kg

No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia de Coartem en lactantes de menos de 5 kg ni se pueden realizar recomendaciones posológicas.

Pacientes con disfunción renal

No se han realizado estudios especiales en este grupo de pacientes. En los estudios realizados en voluntarios sanos no se ha observado ninguna eliminación renal significativa de lumefantrina, artemetero o dihidroartemisinina y se tiene escasa experiencia clínica. No se considera necesario ajustar la dosis para el uso de Coartem en pacientes con disfunción renal.

Pacientes con disfunción hepática

No se han realizado estudios especiales en este grupo de pacientes. No se considera necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve a moderada. Se ha de tener cautela a la hora de administrar este medicamento a pacientes con disfunción hepática severa. La mayoría de los pacientes con paludismo agudo presentan un cierto grado de disfunción hepática conexas. El perfil toxicológico es el

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mismo en los pacientes con o sin disfunción hepática. Además, las anomalías iniciales en las pruebas de la función hepática mejoran en casi todos los pacientes después del tratamiento con Coartem.

Modo de administración

Comprimidos dispersables para administración oral

El o los comprimidos correspondientes a una dosis deben disgregarse por completo en un volumen pequeño de agua (unos 10 ml por comprimido). Se debe revolver la dispersión ligeramente y administrársela al paciente de inmediato. Se debe enjuagar el vaso con otro volumen pequeño de agua (unos 10 ml) y administrar la solución al paciente enseguida.

Luego de tomar la dosis, se deben ingerir alimentos o bebidas ricas en grasas (por ejemplo, leche). Se ha demostrado que un régimen alimentario africano habitual con un contenido graso de 30-60 g/d o la leche materna son adecuados en África. Con frecuencia, los pacientes que padecen paludismo agudo son reacios a ingerir alimentos. Es necesario animar a los pacientes a que reanuden su alimentación habitual tan pronto como puedan tolerar la comida, pues ello mejora la absorción del artemetero y la lumefantrina.

Si el paciente padece vómitos en el plazo de 1 hora tras la administración, se deberá repetir la dosis.

El comprimido dispersable está indicado únicamente para los lactantes y los niños. Los adolescentes y los adultos disponen de una formulación aparte de comprimidos.

Nuevas contraindicaciones:

Coartem dispersable está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Hipersensibilidad conocida al artemetero, la lumefantrina o cualquiera de los excipientes de Coartem dispersable.
- Pacientes con paludismo severo según la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS)*.
- Pacientes con antecedentes familiares de prolongación congénita del intervalo QTc, de muerte súbita o de cualquier otro proceso clínico que pueda prolongar el intervalo QTc, como son los pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas sintomáticas, bradicardia clínicamente importante o cardiopatía severa.
- Pacientes tratados con fármacos que prolongan el intervalo QTc, tales como:
 - antiarrítmicos de las clases Ia y III;

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- neurolépticos y antidepresivos;
- ciertos antibióticos, entre ellos algunos fármacos de las siguientes clases: macrólidos, fluoroquinolonas, imidazol y antimicóticos de la familia de los triazoles;
- ciertos antihistamínicos sin efecto sedante (terfenadina, astemizol);
- cisaprida.
- Pacientes con desequilibrios electrolíticos comprobados, por ejemplo, hipopotasemia o hipomagnesemia.
- Pacientes que toman fármacos metabolizados por el citocromo CYP2D6 (por ejemplo, la flecainida, el metoprolol, la imipramina, la amitriptilina y la clomipramina).
- Pacientes tratados con fármacos que son inductores potentes del CYP3A4, como la rifampicina, la carbamazepina, la fenitoína y el hipérico o hierba de san Juan (*Hypericum perforatum*).

* Presencia de una o más de las siguientes características clínicas o analíticas:

Manifestaciones clínicas: Postración; vigilia insuficiente o coma profundo; incapacidad de alimentarse; respiración profunda, disnea (respiración acidótica); convulsiones múltiples; colapso o choque circulatorio; edema pulmonar (radiológico); hemorragia anormal; ictericia clínica; hemoglobinuria.

Pruebas analíticas: Anemia normocítica severa; hemoglobinuria; hipoglucemia; acidosis metabólica; disfunción renal; hiperlactacidemia; hiperparasitemia.

Nuevas precauciones y advertencias:

Coartem no ha sido evaluado como tratamiento profiláctico, por lo que no está indicado para ese uso.

Tampoco ha sido evaluado como tratamiento del paludismo cerebral u otras manifestaciones severas del paludismo severo, como son el edema pulmonar o la insuficiencia renal.

Coartem no está indicado ni tampoco ha sido evaluado como tratamiento del paludismo por *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* o *Plasmodium ovale*, aunque algunos pacientes de los estudios clínicos presentaban coinfecciones por *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium vivax* al inicio del ensayo. Coartem tiene actividad contra los estadios hemáticos de *Plasmodium vivax*, pero no es activo contra los hipozoítos.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Coartem no se debe usar durante el primer trimestre de embarazo, si se dispone de otros antipalúdicos adecuados y eficaces.

Al igual que otros antipalúdicos (como la halofantrina, la quinina o la quinidina), Coartem puede prolongar el intervalo QTc.

Se debe supervisar estrechamente a los pacientes que sigan manifestando aversión por los alimentos durante el tratamiento, ya que el riesgo de recrudescimiento puede ser mayor.

Si el estado del paciente se agrava mientras toma Coartem, se deberá instaurar sin tardanza un tratamiento antipalúdico alternativo. En tales casos, se aconseja supervisar el electrocardiograma y tomar las medidas necesarias para corregir cualquier trastorno electrolítico. A la hora de administrar quinina a pacientes previamente tratados con Coartem, se deberá tener presente la larga vida media de eliminación de la lumefantrina.

Interacciones

Precaución al administrar Coartem simultáneamente con otros medicamentos

Con otros antipalúdicos: Se dispone de escasos datos de seguridad y eficacia, por lo que Coartem no debe administrarse con otros antipalúdicos, a menos que no exista otra opción terapéutica. A la hora de administrar quinina a pacientes previamente tratados con Coartem, se deberá tener presente la larga vida media de eliminación de la lumefantrina.

Pacientes tratados previamente con otros antipalúdicos: Si se prescribe Coartem tras la administración de mefloquina o quinina, es aconsejable vigilar atentamente la ingestión de alimentos (en el caso de la mefloquina) o el electrocardiograma (en el caso de la quinina). En los pacientes que hayan recibido un tratamiento previo con halofantrina, Coartem no debe administrarse antes de que haya transcurrido un mes desde la última dosis de halofantrina.

Con otros fármacos: Se recomienda precaución a la hora de administrar Coartem con sustratos, inhibidores o inductores débiles o moderados del CYP3A4, ya que podría alterar los efectos terapéuticos de algunos de estos fármacos. Los fármacos que ejercen un efecto mixto (inhibidor e inductor) sobre el CYP3A4 —especialmente los antirretrovíricos, como los inhibidores de la proteasa del VIH y los inhibidores no

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



nucleosídicos de la transcriptasa inversa— deben usarse con precaución en los pacientes que tomen Coartem.

Con anticonceptivos hormonales: Coartem puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Así pues, se debe aconsejar a las pacientes que utilicen anticonceptivos orales, parches transdérmicos u otros anticonceptivos hormonales sistémicos que usen adicionalmente un método anticonceptivo no hormonal.

Poblaciones especiales

No se han estudiado la eficacia ni la seguridad de Coartem en pacientes con disfunción hepática o renal severa, por lo que no puede hacerse recomendación alguna respecto a estos grupos de pacientes. En caso de disfunción hepática severa, no puede descartarse un aumento clínicamente relevante de la exposición al artemetero y la lumefantrina o a sus metabolitos. Así pues, debe administrarse con cautela a los pacientes con disfunción hepática severa.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

La mayor parte de los eventos comunicados fueron de intensidad y duración leves o moderadas y probablemente se debieron al paludismo subyacente o a una respuesta insuficiente al tratamiento, no a Coartem, si bien en algunos informes no resulta posible excluir una relación causal con el uso de Coartem. Otros informes permitieron identificar factores alternativos como la causa más probable del evento (por ejemplo, la comedicación o las infecciones concomitantes) o la información proporcionada era insuficiente para sacar alguna conclusión.

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos (tabla 1) se clasifican por orden decreciente de frecuencia de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$), incluidos los casos aislados. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran por orden de gravedad decreciente.

Tabla 1 Reacciones adversas compiladas de un análisis conjunto de la seguridad de los 4 estudios realizados en lactantes y niños de ≤ 12 años que recibieron el régimen de 6 dosis de Coartem o de Coartem/Riamet dispersable

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema inmunitario	
Raras:	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	
Infrecuentes:	Trastorno del sueño
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Cefalea, mareo
Infrecuentes:	Clono, somnolencia
Trastornos cardíacos	
Infrecuentes:	Palpitaciones
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes:	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Vómitos
Frecuentes:	Dolor abdominal, diarrea, náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Erupción
Infrecuentes:	Urticaria, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes:	Artralgia, mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes:	Astenia, fatiga
Exploraciones complementarias	
Frecuentes:	Pruebas de la función hepática aumentadas
Raras:	Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma

Los eventos adversos observados en los tratamientos no recomendados y que no se incluyen en este análisis conjunto de la seguridad son: parestesia (3,3% de los adolescentes y adultos; ningún caso en los niños).

Las siguientes reacciones adversas se notificaron en los adultos (fueron infrecuentes), pero no en los lactantes ni en los niños (o adolescentes): hipoestesia, ataxia y trastornos de la marcha.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados

Desde la comercialización de Coartem, se han registrado las siguientes reacciones adversas a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Dado que esas reacciones provienen de notificaciones espontáneas de una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de forma fiable su frecuencia, por lo que se las clasifica como reacciones adversas de frecuencia desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. En cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad: Reacciones de hipersensibilidad (incluidos la urticaria y el angioedema).

Nuevas interacciones:

Interacciones que justifican la contraindicación

Interacción con fármacos que prolongan el intervalo QTc

Está contraindicado el uso simultáneo de Coartem con fármacos que pueden prolongar el intervalo QTc y provocar taquicardia helicoidal (*torsade de pointes*), tales como: antiarrítmicos de las clases Ia y III, neurolépticos y antidepresivos, ciertos antibióticos, entre ellos algunos de las siguientes clases: macrólidos, fluoroquinolonas, imidazol y antimicóticos de la familia de los triazoles, ciertos antihistamínicos sin efecto sedante (terfenadina, astemizol), cisaprida.

Interacción con fármacos metabolizados por el CYP2D6

Se ha observado que la lumefantrina inhibe el CYP2D6 *in vitro*. Esto puede revestir particular interés clínico si el compuesto posee un bajo índice terapéutico. Está contraindicada la administración conjunta de Coartem con fármacos metabolizados por esta isoenzima (como pueden ser los neurolépticos, la flecainida, el metoprolol y antidepresivos tricíclicos como la imipramina, la amitriptilina y la clomipramina).

Interacción con inductores potentes del CYP3A4, como la rifampicina

La administración oral de rifampicina (600 mg/d), un inductor potente del CYP3A4, simultáneamente con comprimidos de Coartem (régimen de 6 dosis durante 3 días) en 6 adultos coinfectados por el VIH-1 y el bacilo tuberculoso que no padecían paludismo redujo significativamente la exposición al artemetero (89%), a la dihidroartemisinina (85%) y a la lumefantrina (68%) en comparación con la exposición



obtenida después de administrar solo Coartem. Está contraindicado el uso simultáneo de Coartem con inductores potentes del CYP3A4, como la rifampicina, la carbamazepina, la fenitoína y el hipérico o hierba de san Juan.

Interacciones por las que no se recomienda el uso simultáneo

Interacción con otros antipalúdicos

Se dispone de escasos datos de seguridad y eficacia, por lo que Coartem no debe administrarse con otros antipalúdicos, a menos que no se disponga de otra opción terapéutica.

Si se prescribe Coartem tras la administración de mefloquina o quinina, es aconsejable vigilar atentamente la ingestión de alimentos (en el caso de la mefloquina) o el electrocardiograma (en el caso de la quinina). A la hora de administrar quinina a pacientes previamente tratados con Coartem, se deberá tener presente la larga vida media de eliminación de la lumefantrina. En los pacientes que hayan recibido tratamiento previo con halofantrina, Coartem no debe administrarse antes de que haya transcurrido un mes desde la última dosis de halofantrina.

Como es posible que los pacientes que van a ser tratados con Coartem hayan recibido poco tiempo antes otros antipalúdicos, se procedió a estudiar las interacciones con la mefloquina y la quinina en voluntarios sanos. La administración oral secuencial de mefloquina antes de Riamet no produjo efecto alguno en las concentraciones plasmáticas del artemetero ni en el cociente de concentraciones de artemetero/dihidroartemisinina, pero se observó una reducción significativa (del 30% al 40%) de las concentraciones plasmáticas ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC) de la lumefantrina, posiblemente debida a una menor absorción a causa de la disminución inducida por mefloquina de la producción de bilis. Se debe recomendar a los pacientes que tomen el medicamento con alimentos a fin de compensar la menor biodisponibilidad.

La administración intravenosa de quinina (10 mg/kg de peso corporal) simultáneamente con Coartem no modificó las concentraciones plasmáticas de lumefantrina o de quinina. Las concentraciones plasmáticas de artemetero y dihidroartemisinina tendían a ser más bajas. En este estudio, la administración de Coartem a 14 sujetos no modificó el intervalo QTc. La infusión intravenosa de quinina sola a otros 14 sujetos causó una prolongación pasajera del intervalo QTc, lo cual está acorde con la conocida cardiotoxicidad de la quinina. Este efecto fue levemente superior, pero significativo, cuando la quinina se administró mediante infusión intravenosa a otros 14 individuos después de la toma de Coartem. Parece, pues, que

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la administración previa de Coartem potencia el riesgo de prolongación del QTc asociado a la administración intravenosa de quinina.

En un ensayo clínico realizado en Tailandia, algunos pacientes adultos recibieron Coartem tras el fracaso del tratamiento con mefloquina o quinina. Ciento veintiún pacientes recibieron Coartem sin tratamiento antipalúdico previo, mientras que 34 y 9 de ellos mostraban cantidades detectables de quinina y mefloquina, respectivamente, cuando se incorporaron en el estudio. En tales pacientes, los perfiles farmacocinético y toxicológico de Coartem fueron similares a los de los pacientes sin concentraciones detectables de otros antipalúdicos.

Interacciones que se deben tomar en consideración

Interacciones que afectan el uso de Coartem

Interacción con inhibidores del CYP3A4

Tanto el artemetero como la lumefantrina son metabolizados principalmente por la forma CYP3A4 del citocromo P450 y, en concentraciones terapéuticas, no inhiben dicha forma. La administración oral simultánea de ketoconazol y Coartem provocó un modesto aumento (como máximo del doble) en la exposición al artemetero, a la dihidroartemisinina y a la lumefantrina en sujetos adultos sanos. Dicho aumento de exposición a la combinación antipalúdica no se acompañó de un mayor número de efectos secundarios o de cambios en los parámetros electrocardiográficos. De acuerdo con este estudio, no se considera necesario adaptar la dosis de Coartem en los pacientes con paludismo por *Plasmodium falciparum* cuando Coartem se administre con ketoconazol u otro inhibidor potente del CYP3A4. No obstante, Coartem debe usarse con cautela con fármacos que inhiban el CYP3A4, pues cabe la posibilidad de que aumente la concentración de lumefantrina, lo cual podría prolongar el intervalo QT. La administración de artemetero con jugo de pomelo (toronja) doblemente concentrado en sujetos adultos sanos hizo que la exposición sistémica al fármaco original aumentara aproximadamente el doble. Debe evitarse el jugo de pomelo (toronja) durante el tratamiento con Coartem.

Interacción con antirretrovíricos

Tanto el artemetero como la lumefantrina son metabolizados por el CYP3A4. Es sabido que los fármacos antirretrovíricos, como los inhibidores de la proteasa y los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa, tienen diferentes patrones de inhibición, inducción o competición por el CYP3A4. En un estudio clínico en voluntarios sanos, la administración de lopinavir/ritonavir redujo la exposición

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sistémica al artemetero y la dihidroartemisinina aproximadamente en un 40%, pero aumentó la exposición a la lumefantrina cerca de 2,3 veces; el efavirenz disminuyó la exposición al artemetero, la dihidroartemisinina y la lumefantrina aproximadamente un 50%, 45% y 20%, respectivamente. La exposición a lopinavir/ritonavir y al efavirenz no se vio afectada significativamente al administrar simultáneamente Coartem.

Los estudios publicados de interacción clínica con tratamientos antirretrovíricos con nevirapina sugieren que el tratamiento concomitante podría reducir hasta en un 70% y 37% la exposición al artemetero y a la dihidroartemisinina, respectivamente, con o sin impacto en la exposición a la lumefantrina.

Coartem debe usarse con cautela en pacientes bajo tratamiento antirretrovírico, ya que la disminución de las concentraciones de artemetero, dihidroartemisinina o lumefantrina puede reducir la eficacia antipalúdica de Coartem y que las concentraciones elevadas de lumefantrina pueden prolongar el intervalo QT.

Interacción con inductores débiles o moderados del CYP3A4

Cuando Coartem se administra simultáneamente con inductores débiles o moderados del CYP3A4, puede producirse una disminución de la concentración de artemetero o de lumefantrina, así como una pérdida de la eficacia antipalúdica.

Interacciones que afectan el uso de otros fármacos por parte de Coartem

Interacción con fármacos metabolizados por formas del CYP450

Cuando Coartem se administra simultáneamente con sustratos del CYP3A4, puede reducir la concentración del sustrato y hacer que disminuya la eficacia de este. Los ensayos *in vitro* realizados con el artemetero en concentraciones terapéuticas no evidenciaron una inhibición significativa de las formas del citocromo P450, pero se ha señalado que el artemetero y la dihidroartemisinina ejercían un leve efecto inductor sobre la actividad de los citocromos (CYP2C19, CYP2B6 y CYP3A4). Aunque los cambios fueron generalmente de poca magnitud y no deberían representar un problema para la población general de pacientes, es posible que la inducción del CYP3A4 altere los efectos terapéuticos de los medicamentos metabolizados principalmente por esta isoenzima.

Interacción con anticonceptivos hormonales

El artemetero, la dihidroartemisinina y la lumefantrina no inducen el metabolismo del etinilestradiol ni del levonorgestrel *in vitro*. No obstante, se ha señalado que el artemetero induce débilmente la actividad de los citocromos CYP2C19, CYP2B6 y CYP3A en el ser humano. Así pues, Coartem podría teóricamente reducir la eficacia

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de los anticonceptivos hormonales. Se debe aconsejar a las pacientes tratadas con anticonceptivos orales, parches transdérmicos u otros anticonceptivos hormonales sistémicos que usen adicionalmente un método anticonceptivo no hormonal.

Interacciones con alimentos sólidos y líquidos

Coartem debe tomarse con alimentos sólidos y líquidos de gran contenido graso, como la leche, ya que así aumenta la absorción del artemetero y la lumefantrina.

Se evitará el jugo de pomelo (toronja) durante el tratamiento con Coartem.

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión IPL N/A del 2 de julio de 2018**

Nuevas indicaciones:

Coartem dispersable es una combinación en dosis fijas de artemetero y lumefantrina que actúa como esquizonticida hemático. Está indicado para el:

Tratamiento (incluido el tratamiento de reserva en situaciones de urgencia) de adolescentes y niños (incluidos lactantes que pesen más de 5 kg) con infecciones agudas y no complicadas atribuidas a *Plasmodium falciparum* o con infecciones mixtas por *Plasmodium falciparum*. Dado que Coartem es eficaz contra cepas farmacosensibles y farmacorresistentes de *Plasmodium falciparum*, también se recomienda para combatir las infecciones palúdicas contraídas en zonas donde los parásitos pueden ser resistentes a otros antipalúdicos.

Tratamiento de reserva en situaciones de urgencia:

La mayoría de los turistas y de las personas en viaje que, en principio, no estén inmunizados, podrán obtener atención médica inmediata en cuanto se sospeche que han contraído la infección palúdica. No obstante, es posible que una

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



minoría de pacientes que corran riesgo de infección no puedan obtener atención médica en un plazo de 24 horas tras el inicio de los síntomas, sobre todo si se encuentran en zonas aisladas y lejos de los servicios médicos. En tales casos, se aconseja la prescripción de Coartem dispersable, para que los padres o los cuidadores lo lleven consigo y se lo puedan administrar a los niños (como tratamiento de reserva en caso de urgencia).

Se deben tener en cuenta las directrices oficiales sobre el uso adecuado de antipalúdicos.

Nueva dosificación:

Posología y Administración

Los comprimidos dispersables están indicados únicamente para los lactantes y los niños. Los adolescentes y los adultos disponen de una formulación aparte de comprimidos.

Posología para lactantes y niños que pesen entre 5 y menos de 35 kg y no hayan cumplido aún los 12 años

Se recomienda un régimen de 6 tomas, de entre 1 y 3 comprimidos dispersables por toma, según el peso corporal.

Peso de 5 kg a <15 kg: 1 comprimido dispersable en el momento del diagnóstico inicial, 1 comprimido dispersable después de 8 horas y luego 1 comprimido dispersable dos veces al día (por la mañana y la noche) durante los 2 días siguientes (el ciclo completo representa 6 comprimidos dispersables).

Peso de 15 kg a <25 kg: 2 comprimidos dispersables en una sola toma en el momento del diagnóstico inicial, 2 comprimidos dispersables después de 8 horas y luego 2 comprimidos dispersables dos veces al día (por la mañana y la noche) durante los dos días siguientes (el ciclo completo representa 12 comprimidos dispersables).

Peso de 25 kg a <35 kg: 3 comprimidos dispersables en una sola toma en el momento del diagnóstico inicial, 3 comprimidos dispersables después de 8 horas y luego 3 comprimidos dispersables dos veces al día (por la mañana y la noche) durante los dos días siguientes (el ciclo completo representa 18 comprimidos dispersables).

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento ordinario y tratamiento de reserva en situaciones de urgencia

El tratamiento debe administrarse en el momento del diagnóstico inicial o cuando comiencen los síntomas.

Infecciones nuevas o que recrudecen

Los datos provenientes de un número limitado de pacientes tratados con Coartem indican que las infecciones nuevas o que recrudecen pueden tratarse con una segunda tanda de tratamiento.

Poblaciones especiales

Lactantes de menos de 5 kg

No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia de Coartem en lactantes de menos de 5 kg ni se pueden realizar recomendaciones posológicas.

Pacientes con disfunción renal

No se han realizado estudios especiales en este grupo de pacientes. En los estudios realizados en voluntarios sanos no se ha observado ninguna eliminación renal significativa de lumefantrina, artemetero o dihidroartemisinina y se tiene escasa experiencia clínica. No se considera necesario ajustar la dosis para el uso de Coartem en pacientes con disfunción renal.

Pacientes con disfunción hepática

No se han realizado estudios especiales en este grupo de pacientes. No se considera necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve a moderada. Se ha de tener cautela a la hora de administrar este medicamento a pacientes con disfunción hepática severa. La mayoría de los pacientes con paludismo agudo presentan un cierto grado de disfunción hepática conexas. El perfil toxicológico es el mismo en los pacientes con o sin disfunción hepática. Además, las anomalías iniciales en las pruebas de la función hepática mejoran en casi todos los pacientes después del tratamiento con Coartem.

Modo de administración

Comprimidos dispersables para administración oral

El o los comprimidos correspondientes a una dosis deben disgregarse por completo en un volumen pequeño de agua (unos 10 ml por comprimido). Se

Acta No. 12 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



debe revolver la dispersión ligeramente y administrársela al paciente de inmediato. Se debe enjuagar el vaso con otro volumen pequeño de agua (unos 10 ml) y administrar la solución al paciente enseguida.

Luego de tomar la dosis, se deben ingerir alimentos o bebidas ricas en grasas (por ejemplo, leche). Se ha demostrado que un régimen alimentario africano habitual con un contenido graso de 30-60 g/d o la leche materna son adecuados en África. Con frecuencia, los pacientes que padecen paludismo agudo son reacios a ingerir alimentos. Es necesario animar a los pacientes a que reanuden su alimentación habitual tan pronto como puedan tolerar la comida, pues ello mejora la absorción del artemetero y la lumefantrina.

Si el paciente padece vómitos en el plazo de 1 hora tras la administración, se deberá repetir la dosis.

El comprimido dispersable está indicado únicamente para los lactantes y los niños. Los adolescentes y los adultos disponen de una formulación aparte de comprimidos.

Nuevas contraindicaciones:

Coartem dispersable está contraindicado en las siguientes situaciones:

- **Hipersensibilidad conocida al artemetero, la lumefantrina o cualquiera de los excipientes de Coartem dispersable.**
- **Pacientes con paludismo severo según la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS)*.**
- **Pacientes con antecedentes familiares de prolongación congénita del intervalo QTc, de muerte súbita o de cualquier otro proceso clínico que pueda prolongar el intervalo QTc, como son los pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas sintomáticas, bradicardia clínicamente importante o cardiopatía severa.**
- **Pacientes tratados con fármacos que prolongan el intervalo QTc, tales como:**
 - **antiarrítmicos de las clases Ia y III;**
 - **neurolepticos y antidepresivos;**
 - **ciertos antibióticos, entre ellos algunos fármacos de las siguientes clases: macrólidos, fluoroquinolonas, imidazol y antimicóticos de la familia de los triazoles;**
 - **ciertos antihistamínicos sin efecto sedante (terfenadina, astemizol);**
 - **cisaprida.**

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Pacientes con desequilibrios electrolíticos comprobados, por ejemplo, hipopotasemia o hipomagnesemia.
- Pacientes que toman fármacos metabolizados por el citocromo CYP2D6 (por ejemplo, la flecainida, el metoprolol, la imipramina, la amitriptilina y la clomipramina).
- Pacientes tratados con fármacos que son inductores potentes del CYP3A4, como la rifampicina, la carbamazepina, la fenitoína y el hipérico o hierba de san Juan (*Hypericum perforatum*).

* Presencia de una o más de las siguientes características clínicas o analíticas:
Manifestaciones clínicas: Postración; vigilia insuficiente o coma profundo; incapacidad de alimentarse; respiración profunda, disnea (respiración acidótica); convulsiones múltiples; colapso o choque circulatorio; edema pulmonar (radiológico); hemorragia anormal; ictericia clínica; hemoglobinuria.
Pruebas analíticas: Anemia normocítica severa; hemoglobinuria; hipoglucemia; acidosis metabólica; disfunción renal; hiperlactacidemia; hiperparasitemia.

Nuevas precauciones y advertencias:

Coartem no ha sido evaluado como tratamiento profiláctico, por lo que no está indicado para ese uso.

Tampoco ha sido evaluado como tratamiento del paludismo cerebral u otras manifestaciones severas del paludismo severo, como son el edema pulmonar o la insuficiencia renal.

Coartem no está indicado ni tampoco ha sido evaluado como tratamiento del paludismo por *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* o *Plasmodium ovale*, aunque algunos pacientes de los estudios clínicos presentaban coinfecciones por *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium vivax* al inicio del ensayo. Coartem tiene actividad contra los estadios hemáticos de *Plasmodium vivax*, pero no es activo contra los hipozoítos.

Coartem no se debe usar durante el primer trimestre de embarazo, si se dispone de otros antipalúdicos adecuados y eficaces.

Al igual que otros antipalúdicos (como la halofantrina, la quinina o la quinidina), Coartem puede prolongar el intervalo QTc.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe supervisar estrechamente a los pacientes que sigan manifestando aversión por los alimentos durante el tratamiento, ya que el riesgo de recrudescimiento puede ser mayor.

Si el estado del paciente se agrava mientras toma Coartem, se deberá instaurar sin tardanza un tratamiento antipalúdico alternativo. En tales casos, se aconseja supervisar el electrocardiograma y tomar las medidas necesarias para corregir cualquier trastorno electrolítico. A la hora de administrar quinina a pacientes previamente tratados con Coartem, se deberá tener presente la larga vida media de eliminación de la lumefantrina.

Interacciones

Precaución al administrar Coartem simultáneamente con otros medicamentos

Con otros antipalúdicos: Se dispone de escasos datos de seguridad y eficacia, por lo que Coartem no debe administrarse con otros antipalúdicos, a menos que no exista otra opción terapéutica. A la hora de administrar quinina a pacientes previamente tratados con Coartem, se deberá tener presente la larga vida media de eliminación de la lumefantrina.

Pacientes tratados previamente con otros antipalúdicos: Si se prescribe Coartem tras la administración de mefloquina o quinina, es aconsejable vigilar atentamente la ingestión de alimentos (en el caso de la mefloquina) o el electrocardiograma (en el caso de la quinina). En los pacientes que hayan recibido un tratamiento previo con halofantrina, Coartem no debe administrarse antes de que haya transcurrido un mes desde la última dosis de halofantrina.

Con otros fármacos: Se recomienda precaución a la hora de administrar Coartem con sustratos, inhibidores o inductores débiles o moderados del CYP3A4, ya que podría alterar los efectos terapéuticos de algunos de estos fármacos. Los fármacos que ejercen un efecto mixto (inhibidor e inductor) sobre el CYP3A4 —especialmente los antirretrovíricos, como los inhibidores de la proteasa del VIH y los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa— deben usarse con precaución en los pacientes que tomen Coartem.

Con anticonceptivos hormonales: Coartem puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Así pues, se debe aconsejar a las pacientes que utilicen anticonceptivos orales, parches transdérmicos u otros anticonceptivos

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hormonales sistémicos que usen adicionalmente un método anticonceptivo no hormonal.

Poblaciones especiales

No se han estudiado la eficacia ni la seguridad de Coartem en pacientes con disfunción hepática o renal severa, por lo que no puede hacerse recomendación alguna respecto a estos grupos de pacientes. En caso de disfunción hepática severa, no puede descartarse un aumento clínicamente relevante de la exposición al artemetero y la lumefantrina o a sus metabolitos. Así pues, debe administrarse con cautela a los pacientes con disfunción hepática severa.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

La mayor parte de los eventos comunicados fueron de intensidad y duración leves o moderadas y probablemente se debieron al paludismo subyacente o a una respuesta insuficiente al tratamiento, no a Coartem, si bien en algunos informes no resulta posible excluir una relación causal con el uso de Coartem. Otros informes permitieron identificar factores alternativos como la causa más probable del evento (por ejemplo, la comedicación o las infecciones concomitantes) o la información proporcionada era insuficiente para sacar alguna conclusión.

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos (tabla 1) se clasifican por orden decreciente de frecuencia de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$), incluidos los casos aislados. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran por orden de gravedad decreciente.

Tabla 1 Reacciones adversas compiladas de un análisis conjunto de la seguridad de los 4 estudios realizados en lactantes y niños de ≤ 12 años que recibieron el régimen de 6 dosis de Coartem o de Coartem/Riamet dispersable

Trastornos del sistema inmunitario

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Raras:	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	
Infrecuentes:	Trastorno del sueño
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Cefalea, mareo
Infrecuentes:	Clono, somnolencia
Trastornos cardíacos	
Infrecuentes:	Palpitaciones
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes:	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Vómitos
Frecuentes:	Dolor abdominal, diarrea, náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Erupción
Infrecuentes:	Urticaria, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes:	Artralgia, mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes:	Astenia, fatiga
Exploraciones complementarias	
Frecuentes:	Pruebas de la función hepática aumentadas
Raras:	Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma

Los eventos adversos observados en los tratamientos no recomendados y que no se incluyen en este análisis conjunto de la seguridad son: parestesia (3,3% de los adolescentes y adultos; ningún caso en los niños).

Las siguientes reacciones adversas se notificaron en los adultos (fueron infrecuentes), pero no en los lactantes ni en los niños (o adolescentes): hipoestesia, ataxia y trastornos de la marcha.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados

Desde la comercialización de Coartem, se han registrado las siguientes reacciones adversas a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Dado que esas reacciones provienen de notificaciones espontáneas de una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de forma fiable su frecuencia, por lo que se las clasifica como reacciones adversas de frecuencia desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. En cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad:

Reacciones de hipersensibilidad (incluidos la urticaria y el angioedema).

Nuevas interacciones:

Interacciones que justifican la contraindicación

Interacción con fármacos que prolongan el intervalo QTc

Está contraindicado el uso simultáneo de Coartem con fármacos que pueden prolongar el intervalo QTc y provocar taquicardia helicoidal (*torsade de pointes*), tales como: antiarrítmicos de las clases Ia y III, neurolépticos y antidepresivos, ciertos antibióticos, entre ellos algunos de las siguientes clases: macrólidos, fluoroquinolonas, imidazol y antimicóticos de la familia de los triazoles, ciertos antihistamínicos sin efecto sedante (terfenadina, astemizol), cisaprida.

Interacción con fármacos metabolizados por el CYP2D6

Se ha observado que la lumefantrina inhibe el CYP2D6 *in vitro*. Esto puede revestir particular interés clínico si el compuesto posee un bajo índice terapéutico. Está contraindicada la administración conjunta de Coartem con fármacos metabolizados por esta isoenzima (como pueden ser los neurolépticos, la flecainida, el metoprolol y antidepresivos tricíclicos como la imipramina, la amitriptilina y la clomipramina).

Interacción con inductores potentes del CYP3A4, como la rifampicina

La administración oral de rifampicina (600 mg/d), un inductor potente del CYP3A4, simultáneamente con comprimidos de Coartem (régimen de 6 dosis



durante 3 días) en 6 adultos coinfectados por el VIH-1 y el bacilo tuberculoso que no padecían paludismo redujo significativamente la exposición al artemetero (89%), a la dihidroartemisinina (85%) y a la lumefantrina (68%) en comparación con la exposición obtenida después de administrar solo Coartem. Está contraindicado el uso simultáneo de Coartem con inductores potentes del CYP3A4, como la rifampicina, la carbamazepina, la fenitoína y el hipérico o hierba de san Juan.

Interacciones por las que no se recomienda el uso simultáneo

Interacción con otros antipalúdicos

Se dispone de escasos datos de seguridad y eficacia, por lo que Coartem no debe administrarse con otros antipalúdicos, a menos que no se disponga de otra opción terapéutica.

Si se prescribe Coartem tras la administración de mefloquina o quinina, es aconsejable vigilar atentamente la ingestión de alimentos (en el caso de la mefloquina) o el electrocardiograma (en el caso de la quinina). A la hora de administrar quinina a pacientes previamente tratados con Coartem, se deberá tener presente la larga vida media de eliminación de la lumefantrina. En los pacientes que hayan recibido tratamiento previo con halofantrina, Coartem no debe administrarse antes de que haya transcurrido un mes desde la última dosis de halofantrina.

Como es posible que los pacientes que van a ser tratados con Coartem hayan recibido poco tiempo antes otros antipalúdicos, se procedió a estudiar las interacciones con la mefloquina y la quinina en voluntarios sanos. La administración oral secuencial de mefloquina antes de Riamet no produjo efecto alguno en las concentraciones plasmáticas del artemetero ni en el cociente de concentraciones de artemetero/dihidroartemisinina, pero se observó una reducción significativa (del 30% al 40%) de las concentraciones plasmáticas ($C_{máx}$ y AUC) de la lumefantrina, posiblemente debida a una menor absorción a causa de la disminución inducida por mefloquina de la producción de bilis. Se debe recomendar a los pacientes que tomen el medicamento con alimentos a fin de compensar la menor biodisponibilidad.

La administración intravenosa de quinina (10 mg/kg de peso corporal) simultáneamente con Coartem no modificó las concentraciones plasmáticas de lumefantrina o de quinina. Las concentraciones plasmáticas de artemetero y dihidroartemisinina tendían a ser más bajas. En este estudio, la administración

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de Coartem a 14 sujetos no modificó el intervalo QTc. La infusión intravenosa de quinina sola a otros 14 sujetos causó una prolongación pasajera del intervalo QTc, lo cual está acorde con la conocida cardiotoxicidad de la quinina. Este efecto fue levemente superior, pero significativo, cuando la quinina se administró mediante infusión intravenosa a otros 14 individuos después de la toma de Coartem. Parece, pues, que la administración previa de Coartem potencia el riesgo de prolongación del QTc asociado a la administración intravenosa de quinina.

En un ensayo clínico realizado en Tailandia, algunos pacientes adultos recibieron Coartem tras el fracaso del tratamiento con mefloquina o quinina. Ciento veintiún pacientes recibieron Coartem sin tratamiento antipalúdico previo, mientras que 34 y 9 de ellos mostraban cantidades detectables de quinina y mefloquina, respectivamente, cuando se incorporaron en el estudio. En tales pacientes, los perfiles farmacocinético y toxicológico de Coartem fueron similares a los de los pacientes sin concentraciones detectables de otros antipalúdicos.

Interacciones que se deben tomar en consideración

Interacciones que afectan el uso de Coartem

Interacción con inhibidores del CYP3A4

Tanto el artemetero como la lumefantrina son metabolizados principalmente por la forma CYP3A4 del citocromo P450 y, en concentraciones terapéuticas, no inhiben dicha forma. La administración oral simultánea de ketoconazol y Coartem provocó un modesto aumento (como máximo del doble) en la exposición al artemetero, a la dihidroartemisinina y a la lumefantrina en sujetos adultos sanos. Dicho aumento de exposición a la combinación antipalúdica no se acompañó de un mayor número de efectos secundarios o de cambios en los parámetros electrocardiográficos. De acuerdo con este estudio, no se considera necesario adaptar la dosis de Coartem en los pacientes con paludismo por *Plasmodium falciparum* cuando Coartem se administre con ketoconazol u otro inhibidor potente del CYP3A4. No obstante, Coartem debe usarse con cautela con fármacos que inhiban el CYP3A4, pues cabe la posibilidad de que aumente la concentración de lumefantrina, lo cual podría prolongar el intervalo QT. La administración de artemetero con jugo de pomelo (toronja) doblemente concentrado en sujetos adultos sanos hizo que la exposición sistémica al



fármaco original aumentara aproximadamente el doble. Debe evitarse el jugo de pomelo (toronja) durante el tratamiento con Coartem.

Interacción con antirretrovíricos

Tanto el artemetero como la lumefantrina son metabolizados por el CYP3A4. Es sabido que los fármacos antirretrovíricos, como los inhibidores de la proteasa y los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa, tienen diferentes patrones de inhibición, inducción o competición por el CYP3A4. En un estudio clínico en voluntarios sanos, la administración de lopinavir/ritonavir redujo la exposición sistémica al artemetero y la dihidroartemisinina aproximadamente en un 40%, pero aumentó la exposición a la lumefantrina cerca de 2,3 veces; el efavirenz disminuyó la exposición al artemetero, la dihidroartemisinina y la lumefantrina aproximadamente un 50%, 45% y 20%, respectivamente. La exposición a lopinavir/ritonavir y al efavirenz no se vio afectada significativamente al administrar simultáneamente Coartem.

Los estudios publicados de interacción clínica con tratamientos antirretrovíricos con nevirapina sugieren que el tratamiento concomitante podría reducir hasta en un 70% y 37% la exposición al artemetero y a la dihidroartemisinina, respectivamente, con o sin impacto en la exposición a la lumefantrina.

Coartem debe usarse con cautela en pacientes bajo tratamiento antirretrovírico, ya que la disminución de las concentraciones de artemetero, dihidroartemisinina o lumefantrina puede reducir la eficacia antipalúdica de Coartem y que las concentraciones elevadas de lumefantrina pueden prolongar el intervalo QT.

Interacción con inductores débiles o moderados del CYP3A4

Cuando Coartem se administra simultáneamente con inductores débiles o moderados del CYP3A4, puede producirse una disminución de la concentración de artemetero o de lumefantrina, así como una pérdida de la eficacia antipalúdica.

Interacciones que afectan el uso de otros fármacos por parte de Coartem

Interacción con fármacos metabolizados por formas del CYP450

Cuando Coartem se administra simultáneamente con sustratos del CYP3A4, puede reducir la concentración del sustrato y hacer que disminuya la eficacia de este. Los ensayos *in vitro* realizados con el artemetero en concentraciones

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



terapéuticas no evidenciaron una inhibición significativa de las formas del citocromo P450, pero se ha señalado que el artemetero y la dihidroartemisinina ejercían un leve efecto inductor sobre la actividad de los citocromos (CYP2C19, CYP2B6 y CYP3A4). Aunque los cambios fueron generalmente de poca magnitud y no deberían representar un problema para la población general de pacientes, es posible que la inducción del CYP3A4 altere los efectos terapéuticos de los medicamentos metabolizados principalmente por esta isoenzima.

Interacción con anticonceptivos hormonales

El artemetero, la dihidroartemisinina y la lumefantrina no inducen el metabolismo del etinilestradiol ni del levonorgestrel *in vitro*. No obstante, se ha señalado que el artemetero induce débilmente la actividad de los citocromos CYP2C19, CYP2B6 y CYP3A en el ser humano. Así pues, Coartem podría teóricamente reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Se debe aconsejar a las pacientes tratadas con anticonceptivos orales, parches transdérmicos u otros anticonceptivos hormonales sistémicos que usen adicionalmente un método anticonceptivo no hormonal.

Interacciones con alimentos sólidos y líquidos

Coartem debe tomarse con alimentos sólidos y líquidos de gran contenido graso, como la leche, ya que así aumenta la absorción del artemetero y la lumefantrina.

Se evitará el jugo de pomelo (toronja) durante el tratamiento con Coartem.

3.4.1.5. LYNPARZA® 150 mg LYNPARZA® 100 mg

Expediente : 20124752 / 20142204

Radicado :

20181230665 / 20191072787

20181230670 / 20191086481

Fecha : 09/05/2019

Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Olaparib

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Olaparib

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

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

"indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal brca 1/2 her2-negativo con ecog 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano."

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Lactancia durante el tratamiento y 1 mes después de la última dosis.

Precauciones y advertencias:

Toxicidad hematológica

Se ha reportado toxicidad hematológica en pacientes tratadas con lynparza, incluyendo diagnósticos clínicos y/o hallazgos de laboratorio de anemia, neutropenia, trombocitopenia y linfopenia generalmente leve o moderada (grado 1 o 2 ctcae). Las pacientes no deben iniciar tratamiento con lynparza hasta que se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por tratamiento anticanceroso previo (los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilo deben ser ? Grado 1 ctcae). Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento y periódicamente después de este tiempo, monitorear para detectar cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento.

Si una paciente desarrolla toxicidad hematológica severa o dependencia de transfusión sanguínea, se debe interrumpir el tratamiento con lynparza e iniciar pruebas hematológicas apropiadas. Si los parámetros sanguíneos permanecen clínicamente anormales después de 4 semanas de interrupción de la dosis de lynparza, se recomienda análisis de la médula ósea y/o análisis citogenético sanguíneo.

Síndrome mielodisplásico /leucemia mieloide aguda.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La incidencia de smd/lma en pacientes tratadas en estudios clínicos con monoterapia con lynparza, incluyendo seguimiento a largo plazo, fue <1.5% y la mayoría de eventos tuvieron un desenlace mortal. Todas las pacientes tenían factores contribuyentes potenciales para el desarrollo de smd/lma, habiendo recibido quimioterapia previa con agentes a base de platino. Muchas también habían recibido otros tratamientos lesivos del dna. La mayoría de reportes fueron de portadoras de mutación de la línea germinal brca (gbrcam) y algunas de las pacientes tenían una historia de más de una enfermedad maligna primaria o de displasia de médula ósea. Si se confirma smd y/o lma durante el tratamiento con lynparza, se recomienda discontinuar lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Neumonitis

Se ha reportado neumonitis en <1.0% de pacientes tratadas con monoterapia con lynparza en estudios clínicos. Los informes de neumonitis no tenían un patrón clínico consistente y eran desorientadores debido a varios factores predisponentes (cáncer y/o metástasis en los pulmones, enfermedad pulmonar subyacente, historia de tabaquismo, y/o quimioterapia y radioterapia previa). Cuando se ha usado lynparza en estudios clínicos, en combinación con otros tratamientos, se han producido eventos con un desenlace mortal. Si las pacientes presentan síntomas nuevos o empeoramiento de síntomas respiratorios tales como disnea, tos y fiebre, o se observa un hallazgo radiológico anormal, se debe interrumpir el tratamiento con lynparza e iniciar pronto una investigación. Si se confirma neumonitis, se debe discontinuar el tratamiento con lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Toxicidad embriofetal

Con base en su mecanismo de acción (inhibición de parp), lynparza podría causar daño fetal al administrarlo a una mujer embarazada. Estudios no clínicos en ratas han mostrado que olaparib causa efectos adversos sobre la supervivencia embriofetal e induce malformaciones fetales importantes a exposiciones inferiores a las esperadas a la dosis humana recomendada de 300 mg dos veces al día.

Lynparza no debe ser tomado durante el embarazo. Si la paciente queda embarazada mientras esté tomando este fármaco, debe recibir información sobre el riesgo potencial para el feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de lynparza. Se debe recomendar a los pacientes de sexo masculino y sus compañeras mujeres en edad reproductiva que deben usar

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



anticoncepción efectiva durante el tratamiento con lynparza y por 3 meses después de recibir la última dosis de lynparza.

Lactancia materna

No se ha estudiado la excreción de olaparib en la leche de animales o madres lactantes. Se debe recomendar a las madres lactantes no alimentar al seno a sus bebés durante el tratamiento con lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de lynparza.

Interacciones con otros productos medicinales.

No se recomienda la coadministración de lynparza con inhibidores potentes o moderados de cyp3a. Si se debe coadministrar un inhibidor potente o moderado de cyp3a, se debe reducir la dosis de lynparza.

No se recomienda la coadministración de lynparza con inductores potentes o moderados de cyp3a. En caso de que una paciente que ya esté recibiendo lynparza requiera tratamiento con un inductor potente o moderado de cyp3a, el médico formulador debe estar consciente de que la eficacia de lynparza se puede reducir sustancialmente.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019003969 y al Auto No. 2019004166 respectivamente, emitido mediante Acta No. 01 de 2019, numeral 3.1.4.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión para pacientes Fuente Doc ID-003944969 V1.0
- Información para prescribir Clave 1-2019

Nuevas indicaciones:

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario, con

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mutación BRCA, recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino.

- el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación BRCA (incluyendo trompa de Falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.
- el tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA 1/2 HER2-negativo con ECOG 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.”

Nueva dosificación / grupo etario:

El tratamiento con Lynparza debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el uso de productos medicinales anticancerosos.

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado: Las pacientes deben tener confirmación de una mutación de gen de susceptibilidad a cáncer de seno (BRCA) (identificado a través de prueba de línea germinal o tumoral) antes iniciar tratamiento con Lynparza. El estado de mutación de BRCA debe ser determinado por un laboratorio experimentado, usando un método de prueba acreditado.

Cáncer metastásico de seno HER2-negativo: Las pacientes deben tener confirmación de mutación de un gen de susceptibilidad al cáncer de seno (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal) antes de iniciar tratamiento con Lynparza. El estado de mutación de la línea germinal BRCA (gBRCAm) debe ser determinado por un laboratorio experimentado usando un método de prueba confirmado.

Dosis en adultos

Lynparza está disponible como tabletas de 100 mg y 150 mg.

La dosis recomendada de Lynparza es de 300 mg (dos tabletas de 150 mg) dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 600 mg. La tableta de 100 mg está disponible para reducción de la dosis.

Duración del tratamiento

Terapia de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado: las pacientes con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA, pueden continuar el

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento por 2 años o hasta que ocurra progresión de la enfermedad. Las pacientes con una respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben suspender el tratamiento. Las pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, quienes en opinión del médico tratante puedan obtener beneficio adicional del tratamiento continuo, puede ser tratadas por más de 2 años.

Cáncer de ovario en recaída sensible a platino y cáncer de seno metastásico HER2-negativo: Para pacientes con cáncer de ovario epitelial de alto grado en recaída sensible a platino, cáncer de trompas de Falopio o cáncer peritoneal primario, o cáncer de seno metastásico con mutación de línea germinal BRCA HER2-negativo, se recomienda continuar el tratamiento hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Omisión de una dosis

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

Ajustes de la dosis

Por eventos adversos

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

La reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 250 mg (una tableta de 150 mg y una tableta de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 500 mg).

Si se requiere una reducción adicional de la dosis, entonces se recomienda una reducción a 200 mg (dos tabletas de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg).

Coadministración con inhibidores de CYP3A

No se recomienda el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados de CYP3A y se debe considerar la posibilidad de administrar agentes alternativos. Si se debe coadministrar un inhibidor potente de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 100 mg (una tableta de 100 mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg). Si se debe coadministrar un inhibidor moderado de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



150 mg (una tableta de 150 mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg).

Poblaciones especiales de pacientes

Niñas y adolescentes: Lynparza no está indicado para uso en pacientes pediátricas puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Lynparza en niñas y adolescentes.

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

Daño renal: Para pacientes con daño renal moderado (depuración de creatinina 31 – 50 ml/min), la dosis de Lynparza es 200 mg (dos 100 mg tabletas) dos veces al día equivalente a una dosis total diaria de 400 mg). Lynparza no se recomienda para pacientes con daño renal severo o enfermedad renal terminal (depuración de creatinina \leq 30 ml/min) considerando que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estas pacientes. Lynparza puede ser administrado a pacientes con daño renal leve (depuración de creatinina 51 – 80 ml/min) sin ajuste de la dosis sin ajuste de la dosis.

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

Método de administración

Para uso oral. Las tabletas de Lynparza se deben deglutir enteras y no se deben masticar, triturar, disolver ni dividir. Las tabletas de Lynparza se pueden tomar con o sin alimento.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Lactancia durante el tratamiento y 1 mes después de la última dosis.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen general de las reacciones adversas

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La monoterapia con Lynparza se ha asociado a hallazgos de laboratorio y/o diagnósticos clínicos, generalmente de severidad leve o moderada (CTCAE grado 1 o 2) y que usualmente no requieren suspensión del tratamiento.

Lista tabulada de reacciones adversas en estudios clínicos

El perfil de seguridad se basa en datos combinados de 1826 pacientes con tumores sólidos tratadas con monoterapia con Lynparza en estudios clínicos a la dosis recomendada.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos completados con pacientes que estaban recibiendo monoterapia con Lynparza, en los cuales se conoce la exposición de la paciente. En la Tabla 1 se encuentran las Reacciones Medicamentosas Adversas organizadas según la MedDRA System Organ Class (SOC) y luego según el término preferido de MedDRA. Dentro de cada SOC, los términos preferidos están organizados según frecuencia descendente y luego según la gravedad decreciente. Las frecuencias de ocurrencia de reacciones adversas se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$); y muy raras ($< 1/10,000$) incluyendo los informes aislados.

Tabla 1 Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos

MedDRA SOC	Término MedDRA	de Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Anemia ^a	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Neutropenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Trombocitopenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Leucopenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Linfopenia	Frecuentes	Infrecuentes

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



MedDRA SOC	Término MedDRA	de	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
Trastornos del sistema inmune	Rash ^a		Frecuentes	-
	Hipersensibilidad ^a		Infrecuentes	-
	Dermatitis ^a		Infrecuentes	-
Trastornos del metabolismo y nutrición	Disminución del apetito	del	Muy frecuentes	Infrecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareo		Muy frecuentes	Infrecuentes
	Dolor de cabeza		Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disgeusia		Muy frecuentes	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos ^a		Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disnea ^a		Muy frecuente	frecuente
Trastornos gastrointestinales	Vómito		Muy frecuentes	Frecuentes
	Diarrea		Muy frecuentes	Frecuentes
	Náuseas		Muy frecuentes	Frecuentes
	Dispepsia		Muy frecuentes	-
	Estomatitis ^a		Frecuentes	Infrecuentes
	Dolor abdominal alto		Muy frecuentes	Infrecuentes

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



MedDRA SOC	Término MedDRA	de	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
Trastornos generales	Fatiga (incluyendo astenia)		Muy frecuentes	Frecuentes
Investigaciones	Aumento de la creatinina en sangre		Frecuentes	Infrecuentes
	Elevación del volumen corpuscular medio	del	Infrecuentes	-

^aAnemia incluye términos preferidos (PTs) de anemia, anemia macrocítica, eritropenia, hematocrito disminuido hemoglobina reducida, anemia normocrómica, anemia normocítica normocrómica, anemia normocítica y recuento eritrocitario sanguíneo disminuido; Neutropenia incluye PTs de agranulocitosis, neutropenia febril, recuento de granulocitos disminuido, granulocitopenia, neutropenia idiopática, neutropenia, infección neutropénica, sepsis neutropénica y recuento neutrofílico reducido; Trombocitopenia incluye PTs de recuento plaquetario disminuido, producción de plaquetas disminuida, plaquetocrito disminuido y trombocitopenia; Leucopenia incluye PTs de leucopenia y recuento leucocitario sanguíneo disminuido; Linfopenia incluye PTs de recuento de linfocitos B disminuido, recuento de linfocitos disminuido, linfopenia y recuento de linfocitos T disminuido; Tos incluye PTs de tos y tos productiva; Rash incluye PTs de rash exfoliativo, eritema generalizado, rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash máculo-papular, rash papular, rash pruriginoso; Hipersensibilidad incluye PTs de hipersensibilidad e hipersensibilidad medicamentosa; Dermatitis incluye PTs de dermatitis, dermatitis alérgica y dermatitis exfoliativa. Disnea incluye PTs de disnea y disnea asociada al ejercicio; Estomatitis incluye PTs de úlcera aftosa, ulceración bucal y estomatitis.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Toxicidad hematológica

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La anemia y otras toxicidades hematológicas son generalmente de grado bajo (grado 1 o 2 CTCAE), aunque existen informes de eventos grado 3 CTCAE y mayores. La anemia fue la reacción adversa grado ≥ 3 CTCAE más frecuente informada en estudios clínicos, reportándose la primera aparición usualmente en los primeros 3 meses de tratamiento. Se ha demostrado una relación exposición-respuesta entre olaparib y reducciones en la hemoglobina. En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado ≥ 2 CTCAE (disminuciones) desde el nivel inicial en la hemoglobina fue de 20%, de 15% en el recuento absoluto de neutrófilos, de 5% en las plaquetas, de 30% en los linfocitos y de 20% en los leucocitos (todos los % aproximados).

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

Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento, y periódicamente después de este tiempo, para monitorear cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento que pueda requerir interrupción o reducción de la dosis y/o tratamiento adicional.

Otros hallazgos de laboratorio

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

Náuseas y vómito

Generalmente las náuseas fueron reportadas muy precozmente, con la primera aparición dentro del primer mes de tratamiento con Lynparza en la mayoría de las pacientes. Se reportó vómito tempranamente, con la primera aparición dentro de los primeros dos meses de tratamiento con Lynparza en la mayoría de las pacientes. Se

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reportó que tanto las náuseas como el vómito fueron intermitentes en la mayoría de las pacientes.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 01 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.4.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la ampliación de indicaciones puesto que el interesado no aporta información adicional que permita concluir un balance beneficio riesgo favorable en la indicación solicitada. La Sala reconoce que si bien la información allegada del estudio SOLO 1 permite observar una importante diferencia en PFS con un 51% de madurez de los datos, este dato no es consistente con diferencias en sobrevida global con un 21% de madurez de los datos. En relación con la calidad de vida no parece existir diferencias entre los grupos de tratamiento, sin embargo, si es notoria la diferencia en eventos adversos en favor del grupo placebo. La Sala recomienda espera resultados maduros del estudio que el interesado planea completar para el año 2020.

3.4.1.6. DOLEX FORTE NF

Expediente : 20071759
Radicado : 20191070052 / 20191091561
Fecha : 16/05/2019
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 500 mg de Acetaminofén y 65 mg de Cafeína

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

Analgésico antipirético.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al acetaminofén, la cafeína o a los componentes de la fórmula.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contiene acetaminofén. No usar con otros productos que contengan acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen acetaminofén puede conducir a una sobredosis.

La sobredosis de acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede conducir a un trasplante de hígado o la muerte.

Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento.

Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que son grandes consumidores crónicos de alcohol.

En pacientes con estados de deficiencia de glutatión como sepsis, el uso de acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica

Los parabenos pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas)

Si los síntomas persisten, consulte a su médico.

Debe evitarse el consumo excesivo de cafeína (ej. Café, té y algunas bebidas enlatadas) simultáneamente con este producto.

Manténgase el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

Uso en embarazo y lactancia:

No se recomienda el uso durante el embarazo. Se evidencia un posible riesgo de incremento de aborto espontáneo asociado al uso de la cafeína.

La cafeína en la leche materna potencialmente puede tener un efecto estimulante sobre los lactantes, pero no han sido observados efectos tóxicos significativos.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir, Versión 10 (Mayo 2019) GDS V7.0
- Información para el Consumidor, Versión 10 (Mayo 2019) GDS V7.0

Nuevas indicaciones:

Información para prescribir

Analgésico – antipirético.

Usos:

Tratamiento del dolor de leve a moderado y la fiebre incluyendo:

- Dolor de cabeza
- Dolor muscular
- Dolor de garganta
- Dolor músculoesquelético
- Dolor de espalda
- Dolor articular
- Dolor asociado a la migraña
- Fiebre y dolor después de la vacunación
- Dolor después de procedimientos dentales / extracción dental
- Dolor dental
- Dolor de oído / Otolgia
- Dolor y fiebre asociados con infecciones del tracto respiratorio incluyendo gripas y resfriados

Nueva dosificación / grupo etario

Información para prescribir

- Se administra por vía oral únicamente.
- Adultos (incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante:
- 1 tableta (Acetaminofén 500 mg y cafeína 65 mg) cada 4-6 horas según sea requerido hasta máximo de 6 tabletas (3000 mg de Acetaminofén/390 mg de Cafeína) al día.
- No exceder la dosis recomendada.
- Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el periodo más corto de tratamiento.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Si los síntomas persisten o no mejoran, puede recomendar hasta 1000 mg de Acetaminofén por dosis, sin exceder 3000 mg por día.
- Niños menores de 12 años: no se recomienda

Información para el consumidor

- Vía oral únicamente.
- Adultos (incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante: 1 tableta cada 4-6 horas según sea requerido hasta máximo de 6 tabletas al día.
- Si los síntomas persisten o no mejoran, bajo la recomendación de un profesional de la salud autorizado, consuma 2 tabletas por dosis, sin exceder 6 tabletas al día.
- No use por más de 3 días sin consultar al médico.
- No exceder la dosis recomendada.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.
- Usar la dosis efectiva más baja para aliviar los síntomas y durante el periodo de tiempo más corto.
- Niños menores de 12 años: no se recomienda.

Sobredosis

Información para Prescribir

La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática que puede requerir trasplante de hígado o conducir a la muerte. Se ha observado pancreatitis aguda usualmente con disfunción y toxicidad hepática. En el caso de una sobredosis se requiere manejo médico inmediato, así no se encuentren presenten síntomas de sobredosificación.

Si se confirma o sospecha una sobredosis, se debe acudir inmediatamente al hospital o centro médico más cercano para tratamiento y manejo por expertos, aún si el paciente se siente bien o no presenta ningún síntoma por sobredosis, debido al riesgo de daño hepático retardado. Antídoto: N-acetilcisteína o Metionina.

La sobredosificación con cafeína puede generar dolor epigástrico, vómito, diuresis, taquicardia o arritmia cardiaca, estimulación del Sistema Nervioso Central (insomnio, inquietud, excitación, agitación, ansiedad, temblor y convulsiones). Debe tenerse en cuenta que, si aparecen síntomas clínicamente significativos de sobredosis de cafeína por este producto, la cantidad ingerida podría estar asociada con una toxicidad

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hepática sería producida por el acetaminofén. Antídoto: No hay un antídoto específico disponible, no obstante, podrá ser necesario brindar medidas de soporte para tratar los síntomas que se presenten tales como antagonistas de receptores betaadrenérgicos para revertir los efectos cardiopélicos.

Información para el Consumidor

Si excede la dosis, consultar al médico inmediatamente, incluso si no presenta ningún síntoma, debido al riesgo de falla hepática. Antídoto del acetaminofén: N-acetilcisteína o Metionina.

Nuevas precauciones y advertencias

Información para Prescribir

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática, la cual puede requerir trasplante de hígado o conducir a la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. Pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia hepática o renal, deben consultar con el médico antes de tomar este medicamento.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anorélicos, con bajo índice de masa corporal, grandes consumidores crónicos de alcohol o que tienen sepsis.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- Cada tableta contiene 0,1736 mg de sodio.
- Metil, Etil y propil para hidroxibenzoato sódico (parabenos) pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas)
- Debe evitarse el consumo excesivo de cafeína (ej. café, té y algunas bebidas enlatadas) simultáneamente con este producto.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños. ”

Información para el Consumidor

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Contiene Acetaminofén.
- No tomar más de la dosis recomendada ya que puede causar daño grave al hígado.
- No usar el medicamento si toma otro, prescrito o no, que contenga acetaminofén para tratar el dolor, fiebre, síntomas de resfriado, tampoco debe consumir este medicamento si está tomando medicamentos para ayudar a dormir. Siempre leer y seguir lo descrito en el empaque.
- Consultar al médico antes de usar si: tiene problemas en hígado o riñón; está bajo de peso o desnutrido; toma alcohol regularmente (es posible que deba evitar el consumo del producto por completo o limitar la cantidad de acetaminofén que pueda tomar); tiene una infección severa, está gravemente desnutrido o bajo de peso o es consumidor crónico de alcohol (esto puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica; sus signos incluyen: respiración profunda, rápida, con dificultad; sensación de malestar/nauseas o de estar enfermo/vómito, pérdida del apetito, en cuyo caso debe contactar al médico de inmediato si presenta una combinación de estos síntomas).
- Este medicamento contiene cafeína, evite el consumo en exceso de otras bebidas que la contienen (ejemplo, té, café y bebidas enlatadas), si está tomando este producto. Exceder el consumo de cafeína se asocia a dificultad para dormir, temblores y molestias en el pecho causado por palpitaciones cardíacas.
- Consultar al médico si los síntomas no mejoran.
- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.
- Cada tableta contiene 0,1736 mg de sodio.
- El Metil, Etil y propil parahidroxibenzoato sódico pueden causar reacciones alérgicas.

Nuevas reacciones adversas

Información para Prescribir

Acetaminofén: Muy raras. <1/10.000: Trombocitopenia, anafilaxis, reacciones de hipersensibilidad cutánea incluyendo erupción en piel, angioedema, síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Broncoespasmo en pacientes sensibles al ácido acetilsalicílico y otros AINEs. Disfunción hepática.

Cafeína:

La frecuencia no puede ser estimada con los datos disponibles: Nerviosismo, mareo. Cuando el régimen de dosificación recomendado del producto se combina con la ingesta de cafeína en la dieta, la alta dosis que resulta de cafeína puede incrementar

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



el potencial de efectos adversos relacionados con la cafeína como mareo, insomnio, inquietud, ansiedad, irritabilidad, nerviosismo, dolores de cabeza, trastornos gastrointestinales y palpitaciones.

Nuevas interacciones

Información para Prescribir

Acetaminofén: El uso regular diario y prolongado de acetaminofén puede potencializar el efecto anticoagulante de la warfarina y otras cumarinas, incrementando el riesgo de sangrado; dosis ocasionales no tienen efectos significativos.

Cafeína: Puede incrementar la eliminación de litio en el cuerpo, por lo que su uso concomitante no es recomendado.

Información para el Consumidor

Consultar al médico antes de tomar el producto, si está consumiendo warfarina u otros anticoagulantes. No recomendado si está tomando litio.

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

Nuevas indicaciones:

Analgésico – antipirético.

Usos:

Tratamiento del dolor de leve a moderado y la fiebre incluyendo:

- Dolor de cabeza
- Dolor muscular
- Dolor de garganta
- Dolor músculoesquelético
- Dolor de espalda
- Dolor articular
- Dolor asociado a la migraña
- Fiebre y dolor después de la vacunación
- Dolor después de procedimientos dentales / extracción dental
- Dolor dental
- Dolor de oído / Otagia

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Dolor y fiebre asociados con infecciones del tracto respiratorio incluyendo gripas y resfriados**

Nueva dosificación / grupo etario

- **Se administra por vía oral únicamente.**
- **Adultos (incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante:**
- **1 tableta (Acetaminofén/paracetamol 500 mg y cafeína 65 mg) cada 4-6 horas según sea requerido hasta máximo de 6 tabletas (3000 mg de Acetaminofén/390 mg de Cafeína) al día.**
- **No exceder la dosis recomendada.**
- **Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el periodo más corto de tratamiento.**
- **Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas**
- **Si los síntomas persisten o no mejoran, el profesional de la salud autorizado, podrá recomendar 2 tabletas por toma, sin exceder 6 tabletas al día.**
- **Niños menores de 12 años: no se recomienda**

Sobredosis

La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática que puede requerir trasplante de hígado o conducir a la muerte. Se ha observado pancreatitis aguda usualmente con disfunción y toxicidad hepática. En el caso de una sobredosis se requiere manejo médico inmediato, así no se encuentren presenten síntomas de sobredosificación.

Si se confirma o sospecha una sobredosis, se debe acudir inmediatamente al hospital o centro médico más cercano para tratamiento y manejo por expertos, aún si el paciente se siente bien o no presenta ningún síntoma por sobredosis, debido al riesgo de daño hepático retardado. Antídoto: N-acetilcisteína o Metionina.

La sobredosificación con cafeína puede generar dolor epigástrico, vómito, diuresis, taquicardia o arritmia cardiaca, estimulación del Sistema Nervioso Central (insomnio, inquietud, excitación, agitación, ansiedad, temblor y convulsiones). Debe tenerse en cuenta que, si aparecen síntomas clínicamente

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



significativos de sobredosis de cafeína por este producto, la cantidad ingerida podría estar asociada con una toxicidad hepática seria producida por el acetaminofén. Antídoto: No hay un antídoto específico disponible, no obstante, podrá ser necesario brindar medidas de soporte para tratar los síntomas que se presenten tales como antagonistas de receptores betaadrenérgicos para revertir los efectos cardiotóxicos.

Nuevas precauciones y advertencias

- **Contiene Acetaminofén/paracetamol. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén/paracetamol. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.**
- **La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática, la cual puede requerir trasplante de hígado o conducir a la muerte.**
- **Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén/paracetamol. Pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia hepática o renal, deben consultar con el médico antes de tomar este medicamento.**
- **Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal, grandes consumidores crónicos de alcohol o que tienen sepsis.**
- **En pacientes con estados de deficiencia de glutatión, el uso de Acetaminofén/paracetamol puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.**
- **Cada tableta contiene 0,1736 mg de sodio.**
- **Metil, Etil y propil para hidroxibenzoato sódico (parabenos) pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas)**
- **Debe evitarse el consumo excesivo de cafeína (ej. café, té y algunas bebidas enlatadas) simultáneamente con este producto.**
- **Si los síntomas persisten, consulte a su médico.**
- **Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños. ”**

Nuevas reacciones adversas

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Acetaminofén: Muy raras. <1/10.000: Trombocitopenia, anafilaxis, reacciones de hipersensibilidad cutánea incluyendo erupción en piel, angioedema, síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Broncoespasmo en pacientes sensibles al ácido acetilsalicílico y otros AINEs. Disfunción hepática.

Cafeína:

La frecuencia no puede ser estimada con los datos disponibles: Nerviosismo, mareo. Cuando el régimen de dosificación recomendado del producto se combina con la ingesta de cafeína en la dieta, la alta dosis que resulta de cafeína puede incrementar el potencial de efectos adversos relacionados con la cafeína como mareo, insomnio, inquietud, ansiedad, irritabilidad, nerviosismo, dolores de cabeza, trastornos gastrointestinales y palpitaciones.

Nuevas interacciones

Acetaminofén: El uso regular diario y prolongado de acetaminofén puede potencializar el efecto anticoagulante de la warfarina y otras cumarinas, incrementando el riesgo de sangrado; dosis ocasionales no tienen efectos significativos.

Cafeína: Puede incrementar la eliminación de litio en el cuerpo, por lo que su uso concomitante no es recomendado.

En cuanto a la información para prescribir y la información para el consumidor se deben ajustar al presente concepto.

En la Información para Prescribir se debe retirar la expresión “puede empezar a alcanzar el máximo nivel terapéutico dos veces más rápido que antes, en la mitad del tiempo, para el rápido alivio del dolor”, dado que se presta a interpretaciones inapropiadas. El interesado no ha demostrado que produzca un alivio del dolor más rápido que otras presentaciones con los mismos principios activos.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.4.1.7 **COMBANTRIN 250 MG TABLETAS COMBANTRIN® SUSPENSION**

Expediente : 52703 / 200660
Radicado : 20191093284 / 20191093285
Fecha : 17/05/2019
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada Tableta contiene 250 mg de Pamoato de Pirantel
Cada mL contiene 50 mg de Pamoato de Pirantel

Forma farmacéutica:

Tableta
Suspensión oral

Indicaciones:

Antihelmíntico para infecciones mixtas por áscaris, tricocéfalos y oxiuros.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alguno de los componentes, embarazo. Adminístrese con precaución a pacientes con daño en la función hepática.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir basada en CDS versión 22 de Marzo de 2019_v2
- Resumen de contraindicaciones y advertencias para caja basado en IPP basada en CDS versión 22 de Marzo de 2019_v2.

Nuevas indicaciones:

El pamoato de pirantel está específicamente indicado en el tratamiento de infecciones causadas por cualquiera de los siguientes parásitos gastrointestinales cuando estén

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



presentes ya sea solos o a manera de una infección mixta.

1. *Enterobius vermicularis* (oxiuro).
2. *Ascaris lumbricoides* (ascáride).
3. *Ancylostoma duodenale* (anquilostoma).
4. *Necator americanus* (uncinaria).
5. *Trichostrongylus colubriformis* y *T. orientalis*.

El pamoato de pirantel deberá usarse en el tratamiento de la infección con uno o más de tales parásitos tanto en adultos como en niños. Es bien tolerado y no tiñe la mucosa bucal luego de la ingestión, ni mancha la ropa por contaminación fecal. La presencia de una infección causada por cualquiera de los cinco parásitos en un miembro de una familia o de un grupo de personas que vivan en estrecha proximidad, puede indicar la infección no identificada en los otros miembros. En tales circunstancias, la administración de pamoato de pirantel a todos los miembros de la familia o del grupo estará recomendada. (La rigurosa limpieza de las habitaciones de la vivienda y de la ropa a fin de destruir los huevos helmínticos, ayudará a prevenir la reinfección).

Nueva dosificación/ grupo etario

La dosis recomendada de pamoato de pirantel en el tratamiento de infecciones por *Enterobius vermicularis*, *Ascaris lumbricoides*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Trichostrongylus colubriformis* y *T. orientalis* es de 10 mg de base por kilogramo de peso corporal del paciente (dosis máxima, 1 g), administrados por vía oral una sola dosis. A continuación se presenta un esquema de dosificación simplificado basado en el peso corporal de los pacientes:

Peso	Tabletas de 250 mg	Suspensión Oral (50 mg/mL) Cucharadita (5mL)
Menos de 12 kg*	-	1/2
12 a 22 kg	1/2-1	1/2-1
22 a 41 kg	1-2	1-2

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



41 a 75 kg	2-3	2-3
Adultos > 75 kg	4	4

*No se recomienda el uso en infantes con menos de 6 meses de edad

En aquellos casos de infecciones más severas por *Necator americanus*, la dosificación recomendada es 20 mg (base) por kilogramo de peso corporal administrados a manera de una dosis única diaria durante dos días seguidos, o 10 mg (base) por kilogramo de peso corporal administrados en una dosis única diaria durante tres días consecutivos.

Las infecciones causadas por solo *Ascaris lumbricoides* pueden tratarse exitosamente con una dosis de 5 mg (base) por kilogramo de peso corporal administrados en una sola dosis. Se presenta a continuación un esquema de dosificación simplificado para el tratamiento de la ascariasis con base en el peso corporal de los pacientes:

Peso	Tabletas de 250 mg	Suspensión Oral (50 mg/mL) Cucharadita (5mL)
Menos de 12 kg*	-	1/4
12 a 22 kg	1/4-1/2	1/4-1/2
22 a 41 kg	1/2-1	1/2-1
41 a 75 kg	1-1 1/2	1-1 1/2
Adultos > 75 kg	2	2

*No se recomienda el uso en infantes con menos de 6 meses de edad

En campañas de tratamiento masivo orientadas al control en las comunidades de la infestación por *Ascaris lumbricoides* solo, puede usarse una dosis única de 2.5 mg (base) por kilogramo de peso corporal. El siguiente es un esquema de dosificación simplificado basada en el peso corporal:

Peso	Tabletas de 250 mg	Suspensión Oral (50 mg/mL) Cucharadita (5 mL)
------	--------------------	--

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Menos de 12 kg*	-	1/8
12 a 22 kg	1/8-1/4	1/8-1/4
22 a 41 kg	1/4-1/2	1/4-1/2
41 a 75 kg	1/2-3/4	1/2-3/4
Adultos > 75 kg	1	1

*No se recomienda el uso en infantes menores de 6 meses de edad

Uso en Niños

Puesto que no se ha establecido aún la seguridad en infantes menores de 6 meses, no se recomienda el uso del medicamento en este grupo de pacientes.

Nuevas contraindicaciones

El pamoato de pirantel está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de los componentes y durante el embarazo.

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso.

El pamoato de pirantel deberá usarse con precaución en pacientes con disfunción hepática preexistente, en la medida en que han ocurrido elevaciones transitorias menores en los niveles de SGOT en un pequeño porcentaje de pacientes.

Uso durante el Embarazo y la Lactancia.

Uso durante el embarazo.

Si bien los estudios de reproducción realizados en animales no han demostrado ningún efecto teratogénico, el pamoato de pirantel no se ha estudiado en pacientes embarazadas. En consecuencia, el pamoato de pirantel deberá suministrarse a mujeres en embarazo únicamente si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para la paciente o el feto.

Uso en Madres Lactantes.

Se desconoce si el pamoato de pirantel se excreta en la leche materna; y en caso de que el uso de este medicamento se considere esencial, deberá interrumpirse la

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



lactancia.

Efectos sobre la Capacidad para Conducir Vehículos y Manejar Maquinaria.

No se ha estudiado el efecto del pamoato de pirantel sobre la capacidad para conducir vehículos y manejar maquinaria pesada. No existe evidencia alguna que sugiera que el pamoato de pirantel pueda afectar la ejecución de tales actividades.

Nuevas reacciones adversas

La experiencia clínica ha demostrado que el pamoato de pirantel es extremadamente bien tolerado. Los efectos secundarios, en caso de que se presenten, usualmente se relacionan con el tracto gastrointestinal.

Desórdenes Gastrointestinales: calambres abdominales, diarrea, náuseas, vómito.

Desórdenes en el Metabolismo y Nutrición: anorexia.

Desórdenes en el Sistema Nervioso: mareos, somnolencia, cefalea.

Desórdenes Psiquiátricos: insomnio.

Desórdenes en Piel y Tejidos Subcutáneos: sudores fríos, bochornos, erupciones cutaneas, prurito, urticaria.

Nuevas interacciones:

Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción.

Piperazina.

Los efectos antihelmínticos del pirantel y de la piperazina pueden antagonizarse entre sí cuando se usen concomitantemente los dos medicamentos.

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Información para prescribir basada en CDS versión 22 de Marzo de 2019_v2
- Resumen de contraindicaciones y advertencias para caja basado en IPP basada en CDS versión 22 de Marzo de 2019_v2.

Nuevas indicaciones:

El pamoato de pirantel está específicamente indicado en el tratamiento de infecciones causadas por cualquiera de los siguientes parásitos gastrointestinales cuando estén presentes ya sea solos o a manera de una infección mixta.

1. *Enterobius vermicularis* (oxiuro).
2. *Ascaris lumbricoides* (ascáride).
3. *Ancylostoma duodenale* (anquilostoma).
4. *Necator americanus* (uncinaria).
5. *Trichostrongylus colubriformis* y *T. orientalis*.

El pamoato de pirantel deberá usarse en el tratamiento de la infección con uno o más de tales parásitos tanto en adultos como en niños. Es bien tolerado y no tiñe la mucosa bucal luego de la ingestión, ni mancha la ropa por contaminación fecal. La presencia de una infección causada por cualquiera de los cinco parásitos en un miembro de una familia o de un grupo de personas que vivan en estrecha proximidad, puede indicar la infección no identificada en los otros miembros. En tales circunstancias, la administración de pamoato de pirantel a todos los miembros de la familia o del grupo estará recomendada. (La rigurosa limpieza de las habitaciones de la vivienda y de la ropa a fin de destruir los huevos helmínticos, ayudará a prevenir la reinfección).

Nueva dosificación/ grupo etario

La dosis recomendada de pamoato de pirantel en el tratamiento de infecciones por *Enterobius vermicularis*, *Ascaris lumbricoides*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Trichostrongylus colubriformis* y *T. orientalis* es de 10 mg de base por kilogramo de peso corporal del paciente (dosis máxima, 1 g), administrados por vía oral una sola dosis. A continuación se presenta un esquema de dosificación simplificado basado en el peso corporal de los pacientes:

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Peso	Tabletas de 250 mg	Suspensión Oral (50 mg/mL) Cucharadita (5mL)
Menos de 12 kg*	-	1/2
12 a 22 kg	1/2-1	1/2-1
22 a 41 kg	1-2	1-2
41 a 75 kg	2-3	2-3
Adultos > 75 kg	4	4

*No se recomienda el uso en infantes con menos de 6 meses de edad

En aquellos casos de infecciones más severas por *Necator americanus*, la dosificación recomendada es 20 mg (base) por kilogramo de peso corporal administrados a manera de una dosis única diaria durante dos días seguidos, o 10 mg (base) por kilogramo de peso corporal administrados en una dosis única diaria durante tres días consecutivos.

Las infecciones causadas por solo *Ascaris lumbricoides* pueden tratarse exitosamente con una dosis de 5 mg (base) por kilogramo de peso corporal administrados en una sola dosis. Se presenta a continuación un esquema de dosificación simplificado para el tratamiento de la ascariasis con base en el peso corporal de los pacientes:

Peso	Tabletas de 250 mg	Suspensión Oral (50 mg/mL) Cucharadita (5mL)
Menos de 12 kg*	-	1/4
12 a 22 kg	1/4-1/2	1/4-1/2
22 a 41 kg	1/2-1	1/2-1
41 a 75 kg	1-1 1/2	1-1 1/2
Adultos > 75 kg	2	2

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



***No se recomienda el uso en infantes con menos de 6 meses de edad**

En campañas de tratamiento masivo orientadas al control en las comunidades de la infestación por *Ascaris lumbricoides* solo, puede usarse una dosis única de 2.5 mg (base) por kilogramo de peso corporal. El siguiente es un esquema de dosificación simplificado basada en el peso corporal:

Peso	Tabletas de 250 mg	Suspensión Oral (50 mg/mL) Cucharadita (5 mL)(
Menos de 12 kg*	-	1/8
12 a 22 kg	1/8-1/4	1/8-1/4
22 a 41 kg	1/4-1/2	1/4-1/2
41 a 75 kg	1/2-3/4	1/2-3/4
Adultos > 75 kg	1	1

***No se recomienda el uso en infantes menores de 6 meses de edad**

Uso en Niños

Puesto que no se ha establecido aún la seguridad en infantes menores de 6 meses, no se recomienda el uso del medicamento en este grupo de pacientes.

Nuevas contraindicaciones

El pamoato de pirantel está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de los componentes y durante el embarazo.

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso.

El pamoato de pirantel deberá usarse con precaución en pacientes con disfunción hepática preexistente, en la medida en que han ocurrido elevaciones transitorias menores en los niveles de SGOT en un pequeño porcentaje de pacientes.

Uso durante el Embarazo y la Lactancia.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso durante el embarazo.

Si bien los estudios de reproducción realizados en animales no han demostrado ningún efecto teratogénico, el pamoato de pirantel no se ha estudiado en pacientes embarazadas. En consecuencia, el pamoato de pirantel deberá suministrarse a mujeres en embarazo únicamente si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para la paciente o el feto.

Uso en Madres Lactantes.

Se desconoce si el pamoato de pirantel se excreta en la leche materna; y en caso de que el uso de este medicamento se considere esencial, deberá interrumpirse la lactancia.

Efectos sobre la Capacidad para Conducir Vehículos y Manejar Maquinaria.

No se ha estudiado el efecto del pamoato de pirantel sobre la capacidad para conducir vehículos y manejar maquinaria pesada. No existe evidencia alguna que sugiera que el pamoato de pirantel pueda afectar la ejecución de tales actividades.

Nuevas reacciones adversas

La experiencia clínica ha demostrado que el pamoato de pirantel es extremadamente bien tolerado. Los efectos secundarios, en caso de que se presenten, usualmente se relacionan con el tracto gastrointestinal.

Desórdenes Gastrointestinales: calambres abdominales, diarrea, náuseas, vómito.

Desórdenes en el Metabolismo y Nutrición: anorexia.

Desórdenes en el Sistema Nervioso: mareos, somnolencia, cefalea.

Desórdenes Psiquiátricos: insomnio.

Desórdenes en Piel y Tejidos Subcutáneos: sudores fríos, bochornos, erupciones cutáneas, prurito, urticaria.

Nuevas interacciones:

Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción.

Piperazina.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los efectos antihelmínticos del pirantel y de la piperazina pueden antagonizarse entre sí cuando se usen concomitantemente los dos medicamentos.

**3.4.1.8 CARDIOASPIRINA 100 MG TABLETA CUBIERTA ENTERICA
CARDIOASPIRINA 81 mg TABLETA CUBIERTA ENTERICA**

Expediente : 1983281 / 19959398
Radicado : 20181210006 / 20191089594 / 20191090382
 20181212322 / 20191089588 / 20191090378
Fecha : 15/05/2019
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada tableta con cubierta entérica contiene 100mg de Ácido Acetilsalicílico
Cada tableta con cubierta entérica contiene 81mg de Ácido Acetilsalicílico

Forma farmacéutica: Tableta con cubierta entérica (gragea)

Indicaciones:

Para el expediente 1983281
Antiagregante plaquetario.

Para el expediente 19959398
Inhibidor de la agregación plaquetaria.

Contraindicaciones:

Para el expediente 1983281

El ácido acetilsalicílico no debe utilizarse en los casos siguientes:

- " hipersensibilidad al ácido acetil salicílico u otros salicilatos o aines o a cualquier otro componente del producto.
- " broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- " úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- " discrasias sanguíneas, como hemofilia o hipoprotrombinemia.
- " insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30ml/min).
- " insuficiencia hepática severa.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



" pacientes con mastocitosis pre existente, en quienes el ácido acetil salicílico puede inducir reacciones de hipersensibilidad (incluyendo shock circulatorio con enrojecimiento, hipotensión, taquicardia y vómito).

" tratamiento concomitante con metotrexato a dosis de 15 mg/semana o superiores.

" tercer trimestre del embarazo, a dosis superiores de 100 mg/día.

" niños menores de 12 años no deben usar este producto bajo ninguna circunstancia.

Para el expediente 19959398

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa, discrasias sanguíneas, embarazo y lactancia, niños menores de 12 años no deben usar este producto bajo ninguna circunstancia. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis mas bajas. Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019000888 y el Auto No. 2019000898 emitidos mediante Acta No. 18 de 2018, numeral 3.1.2.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir Versión 06 basada en CCDS 06 Octubre / 2018

Nuevas indicaciones:
Antiagregante plaquetario

Como Antiagregante Plaquetario se recomienda su empleo específicamente en las siguientes patologías:

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Reducción del riesgo de mortalidad en pacientes con sospecha de infarto miocárdico agudo
- Reducción del riesgo de morbilidad y mortalidad en pacientes con infarto de miocardio previo
- Prevención secundaria de accidente cerebrovascular
- Reducción del riesgo de eventos isquémicos transitorios (AIT) y accidente cerebrovascular en pacientes con AIT
- Reducción del riesgo de morbilidad y mortalidad en pacientes con angina de pecho estable e inestable
- Prevención de trombo embolismo después de cirugía o intervención vascular, p. ej., angioplastia coronaria transluminal percutánea injerto de derivación coronaria (By pass), endarterectomía carotídea, derivaciones arteriovenosas
- Profilaxis de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar después de una inmovilización prolongada, por ejemplo, después de cirugía mayor.

Reducción del riesgo de un primer infarto de miocardio en adultos seleccionados (40-70 años) con factores de riesgo cardiovascular, p. ej., diabetes mellitus, hiperlipidemia, hipertensión arterial, obesidad, tabaquismo, edad avanzada

Nueva dosificación

Dosis y método de administración

Método de administración

Para uso oral.

Los comprimidos gastroresistentes se deben tomar preferiblemente antes de las comidas con abundantes líquidos. Los comprimidos gastroresistentes no deben triturarse, romperse o masticarse para asegurar una liberación al medio alcalino del intestino.

Dosis

Una tableta (100 mg) al día. Salvo otra recomendación médica.

Una tableta (81 mg) al día. Salvo otra recomendación médica.

Posología sugerida o recomendada de acuerdo con la casuística médica para las patologías mencionadas.

- Infarto agudo de miocardio: se administra una dosis inicial de 162 a 325 mg tan pronto como se sospecha el infarto al miocardio. La dosis de mantenimiento de 162 mg a 325 mg diarios se continúa durante 30 días postinfarto. Después de 30 días

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



considerar terapia adicional para la prevención de infarto de miocardio recurrente. La dosis inicial de todas las formulaciones de comprimidos, incluyendo los gastrorresistentes, que se utiliza para esta indicación debe triturarse o masticarse y tragarse para poder lograr una rápida absorción.

- Infarto de miocardio previo: 81 a 325 mg al día.
 - Prevención secundaria de accidente cerebrovascular: 81 a 325 mg al día.
 - En pacientes con AIT: 81 a 325 mg al día.
 - En pacientes con angina de pecho estable e inestable: 81 a 325 mg al día.
 - Prevención de tromboembolismo después de intervención o cirugía vascular: 81 a 325 mg al día. Profilaxis de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar: 81 a 200 mg al día ó 300 a 325 mg en días alternos
- Reducción del riesgo de un primer infarto de miocardio: 81 a 100 mg al día ó 300 a 325 mg en días alterno

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a Ácido Acetilsalicílico o AINEs. Úlcera péptica. Sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Pacientes con insuficiencia hepática severa. Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30mL/min). Pacientes con mastocitosis pre existente, en quienes el ácido acetil salicílico puede inducir reacciones de hipersensibilidad (incluyendo shock circulatorio con enrojecimiento, hipotensión, taquicardia y vómito). Discrasias sanguíneas, como hemofilia o hipoprotrombinemia. Tercer trimestre del embarazo, a dosis superiores de 100 mg/día. Lactancia. Niños menores de 12 años NO DEBEN usar este producto bajo ninguna circunstancia

Nuevas precauciones y advertencias

Se sugiere utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Éste producto debe ser administrado bajo cuidadoso seguimiento médico en pacientes con deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa debido al riesgo de hemólisis.

El tratamiento concomitante con levotiroxina y salicilatos debe evitarse.

El alcohol puede incrementar el riesgo de lesión gastrointestinal cuando se toma con ASA. Por lo tanto, el alcohol se debe utilizar con precaución en pacientes que están tomando ASA.. La utilización de ácido acetilsalicílico en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día) puede provocar hemorragia gástrica.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debe evitarse la administración de ácido acetilsalicílico antes o después de una extracción dental o intervención quirúrgica, siendo conveniente suspender su administración una semana antes de dichas intervenciones. Siempre que sea posible deberá evitarse el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan aumentar el riesgo de hemorragias, especialmente digestivas altas, tales como corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes. En el caso de que se juzgue necesario el tratamiento concomitante, éste deberá realizarse con precaución, advirtiendo al paciente de posibles signos y síntomas (melenas, hematemesis, hipotensión, sudoración fría, dolor abdominal, mareos) así como la necesidad de interrumpir el tratamiento y acudir inmediatamente al médico.

En los pacientes que recibieron concomitantemente Nicorandil y AINEs, incluidos los ASA, existe un mayor riesgo de complicaciones graves tal como ulceración gastrointestinal, perforación y hemorragia.

Se recomienda precaución en pacientes con hipertensión arterial y ancianos, sobre todo con insuficiencia renal, o que presenten niveles plasmáticos de albúmina reducidos, debido al riesgo de una toxicidad elevada.

Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas. Debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas. Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol. Manténgase fuera del alcance de los niños.

Nuevas interacciones

Medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia: existe un incremento del riesgo de hemorragia debido al efecto potencialmente aditivo. La administración concomitante de medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia debe realizarse con precaución.

Nicorandil: en pacientes en tratamiento concomitante con nicorandil y AINEs incluyendo el ácido acetil salicílico, existe un incremento del riesgo de complicaciones graves como úlcera gastrointestinal, perforación y hemorragia.

Otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): la administración simultánea de varios AINEs puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico. No se debe administrar concomitantemente ácido acetilsalicílico con otros AINEs. Datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. Sin embargo, las limitaciones de estos

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



datos y las incertidumbres relacionadas con la extrapolación de los datos ex vivo con la situación clínica implica que no puede llegarse a conclusiones firmes sobre el uso habitual de ibuprofeno y se considera que es probable que no haya un efecto clínicamente relevante con el uso ocasional de ibuprofeno.

Metamizol: puede reducir el efecto del ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran concomitantemente. Por lo tanto, esta combinación se debe utilizar con precaución en pacientes que toman dosis bajas de ácido acetil salicílico para cardioprotección.

Acetazolamida: se recomienda precaución cuando se administran conjuntamente salicilatos con acetazolamida debido al aumento de riesgo de acidosis metabólica.

Levotiroxina: los salicilatos, especialmente a dosis mayores de 2,0 g/día pueden inhibir la unión de hormonas tiroideas a los transportadores de proteínas y de este modo dar lugar a un incremento inicial transitorio de hormonas tiroideas libres seguido de un descenso general de los niveles de hormonas tiroideas. Los niveles de hormona tiroidea se deben monitorizar.

Vacuna de la varicela: se recomienda que los pacientes no tomen salicilatos durante un intervalo de 6 semanas posteriores a recibir la vacuna de la varicela. Han ocurrido casos de síndrome de Reye después del uso de salicilatos durante infecciones por varicela. Tenofovir: la administración conjunta de fumarato de disoproxilo de tenofovir y AINES puede incrementar el riesgo de insuficiencia renal.

Corticoides: la administración simultánea de ácido acetilsalicílico con corticoides puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico, por lo que no se recomienda su administración concomitante.

Diuréticos: los AINES pueden ocasionar un fallo renal agudo, especialmente en pacientes deshidratados. En caso de que se administren de forma simultánea ácido acetilsalicílico y un diurético, es preciso asegurar una hidratación correcta del paciente y monitorizar la función renal al iniciar el tratamiento.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia en general y digestiva alta en particular, por lo que deben evitarse en lo posible su uso concomitante.

Anticoagulantes orales: su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda. Además los salicilatos desplazan a los anticoagulantes orales de los receptores de las proteínas plasmáticas. Debe evitarse la administración del ácido acetilsalicílico en los pacientes que están recibiendo heparina, especialmente en presencia de trombocitopenia. Las interacciones conocidas del ácido acetilsalicílico con heparina y los derivados de la cumarina indican que deben administrarse estos agentes sólo en caso de no existir otra

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



alternativa terapéutica. Si resulta imposible evitar una asociación de este tipo, se requiere una monitorización cuidadosa del INR.

Trombolíticos y antiagregantes plaquetarios: su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda.

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II: los AINES y antagonistas de la angiotensina II ejercen un efecto sinérgico en la reducción de la filtración glomerular, que puede ser exacerbado en caso de alteración de la función renal. La administración de esta combinación a pacientes ancianos o deshidratados, puede llevar a un fallo renal agudo por acción directa sobre la filtración glomerular. Se recomienda una monitorización de la función renal al iniciar el tratamiento así como una hidratación regular del paciente. Además, esta combinación puede reducir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, debido a la inhibición de prostaglandinas con efecto vasodilatador.

Otros antihipertensivos (Beta-bloqueadores): el tratamiento con AINES puede disminuir el efecto antihipertensivo de los Beta-bloqueadores debido a una inhibición de las prostaglandinas con efecto vasodilatador.

Insulina y sulfonilureas: la administración concomitante del ácido acetilsalicílico con insulina y sulfonilureas aumenta el efecto hipoglucemiantes de estas últimas.

Ciclosporina: los AINES pueden aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina debido a efectos mediados por las prostaglandinas renales. Se recomienda una monitorización cuidadosa de la función renal, especialmente en pacientes ancianos.

Alcohol: El alcohol puede incrementar el riesgo de daño gastrointestinal cuando se toma junto con ácido acetilsalicílico. Por lo tanto en pacientes que toman ácido acetilsalicílico, el alcohol debe utilizarse con precaución. La administración conjunta de alcohol con ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de hemorragia digestiva.

Litio: se ha demostrado que los AINES disminuyen la excreción de litio, aumentando los niveles de litio en sangre, que pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de litio y AINES. Las concentraciones de litio en sangre deben ser cuidadosamente monitorizadas durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con ácido acetilsalicílico, en caso de que esta combinación sea necesaria.

Metotrexato: los AINES disminuyen la secreción tubular de metotrexato incrementando las concentraciones plasmáticas del mismo y por tanto su toxicidad. Por esta razón no se recomienda el uso concomitante con AINES en pacientes tratados con altas dosis de metotrexato. También deberá tenerse en cuenta el riesgo de interacción entre el metotrexato y los AINES en pacientes sometidos a bajas dosis de metotrexato, especialmente aquellos con la función renal alterada. En casos en

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



que sea necesario el tratamiento combinado debería monitorizarse el hemograma y la función renal, especialmente los primeros días de tratamiento.

Uricosúricos: la administración conjunta de ácido acetilsalicílico y uricosúricos (probenecid y sulfpirazona), además de una disminución del efecto de estos últimos produce una disminución de la excreción del ácido acetilsalicílico alcanzándose niveles plasmáticos más altos.

Antiácidos: los antiácidos pueden aumentar la excreción renal de los salicilatos por alcalinización de la orina.

Digoxina: los AINES incrementan los niveles plasmáticos de digoxina que pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de digoxina y AINEs. En caso de que su administración simultánea sea necesaria, deben de monitorizarse los niveles plasmáticos de digoxina durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con ácido acetilsalicílico.

Barbitúricos: el ácido acetilsalicílico aumenta las concentraciones plasmáticas de los barbitúricos.

Zidovudina:

El ácido acetilsalicílico puede aumentar las concentraciones plasmáticas de zidovudina al inhibir de forma competitiva la glucuronidación o directamente inhibiendo el metabolismo microsomal hepático. Se debe prestar especial atención a las posibles interacciones medicamentosas antes de utilizar ácido acetilsalicílico, particularmente en tratamiento crónico, combinado con zidovudina

Ácido valproico: la administración conjunta de salicilatos y ácido valproico puede dar lugar a un descenso de la unión a proteínas del ácido valproico e inhibir el metabolismo de ácido valproico ocasionando un incremento de los niveles séricos de ácido valproico libre y total.

Fenitoína: el ácido acetilsalicílico puede incrementar los niveles plasmáticos de fenitoína.

Interferón Alfa: El ácido acetilsalicílico disminuye la actividad del interferón-alfa.

Vancomicina: El ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de ototoxicidad de la vancomicina.

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

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.4.1.9 COARTEM® 20/120 COMPRIMIDOS

Expediente : 20012776
Radicado : 20191073884
Fecha : 22/04/2019
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 20mg de Artemetero y 120mg de Lumefantrina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta con película

Indicaciones:

Tratamiento alternativo de adultos y niños con infecciones debidas a plasmodium falciparum resistente.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes, no han sido probados los efectos en la malaria complicada. Se debe administrar con precaucion en pacientes con alargamiento del intervalo q.t. Embarazo y lactancia. hipersensibilidad a los componentes, no han sido probados los efectos en la malaria complicada. Se debe administrar con precaucion en pacientes con alargamiento del intervalo q.t. Embarazo y lactancia.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión IPL N/A del 2 de Julio de 2018 allegado mediante radicado 20191073884
- Información para prescribir versión IPL N/A del 2 de Julio de 2018 allegado mediante radicado 20191073884

Nuevas indicaciones:

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Coartem es una combinación en dosis fijas de artemetero y lumefantrina que actúa como esquizonticida hemático. Está indicado para el:

Tratamiento (incluido el tratamiento de reserva en situaciones de urgencia) de adultos, adolescentes y niños (incluidos lactantes que pesen más de 5 kg) con infecciones agudas y no complicadas atribuidas a *Plasmodium falciparum* o con infecciones mixtas por *Plasmodium falciparum*. Dado que Coartem es eficaz contra cepas farmacosensibles y farmacorresistentes de *Plasmodium falciparum*, también se recomienda para combatir las infecciones palúdicas contraídas en zonas donde los parásitos pueden ser resistentes a otros antipalúdicos.

Tratamiento de reserva en situaciones de urgencia:

La mayoría de los turistas y de las personas en viaje que, en principio, no estén inmunizados, podrán obtener atención médica inmediata en cuanto se sospeche que han contraído la infección palúdica. No obstante, es posible que una minoría de pacientes que corran riesgo de infección no puedan obtener atención médica en un plazo de 24 horas tras el inicio de los síntomas, sobre todo si se encuentran en zonas aisladas y lejos de los servicios médicos. En tales situaciones, se aconseja la prescripción de Coartem para que el viajero lo lleve consigo y se lo pueda autoadministrar o, en el caso de los niños que viajen, para que se lo administren los padres o la persona que los cuida («Tratamiento de reserva en situaciones de urgencia»).

Se deben tener en cuenta las directrices oficiales sobre el uso adecuado de antipalúdicos.

Nueva dosificación:

Posología Y Administración

Posología para adultos, adolescentes y niños de por lo menos 35 kg o mayores de 12 años

Se recomienda un tratamiento estándar de 3 días con 6 dosis en total, como se indica a continuación.

Comprimidos de 20 mg/120 mg

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(t) 2948700
www.invima.gov.co





Cuatro comprimidos de 20 mg/120 mg en una sola toma en el momento del diagnóstico inicial, otros 4 comprimidos al cabo de 8 horas y luego 4 comprimidos 2 veces al día (mañana y noche) durante los 2 días siguientes (la serie completa comprende 24 comprimidos de 20 mg/120 mg).

Comprimidos de 80 mg/480 mg

Un comprimido de 80 mg/480 mg en el momento del diagnóstico inicial, otro comprimido al cabo de 8 horas y luego 1 comprimido 2 veces al día (mañana y noche) durante los 2 días siguientes (la serie completa comprende 6 comprimidos de 80 mg/480 mg).

Posología para lactantes y niños que pesen entre 5 y menos de 35 kg y no hayan cumplido aún los 12 años

Comprimidos de 20 mg/120 mg

Se recomienda un régimen de 6 tomas, de entre 1 y 3 comprimidos de 20 mg/120 mg por toma, según el peso corporal.

Peso de 5 kg a <15 kg: un comprimido de 20 mg/120 mg en el momento del diagnóstico inicial, otro a las 8 horas. Luego un comprimido 2 veces al día (por la mañana y por la noche) durante los 2 días siguientes (la serie completa comprende 6 comprimidos de 20 mg/120 mg).

Peso de 15 kg a <25 kg: 2 comprimidos de 20 mg/120 mg en una sola toma en el momento del diagnóstico inicial, otros 2 comprimidos al cabo de 8 horas y luego 2 comprimidos 2 veces al día (mañana y noche) durante los 2 días siguientes (la serie completa comprende 12 comprimidos de 20 mg/120 mg).

Peso de 25 kg a <35 kg: 3 comprimidos de 20 mg/120 mg en una sola toma en el momento del diagnóstico inicial, otros 3 comprimidos al cabo de 8 horas y luego 3 comprimidos 2 veces al día (mañana y noche) durante los 2 días siguientes (la serie completa comprende 18 comprimidos de 20 mg/120 mg).

Para la administración a lactantes y niños, los comprimidos de 20 mg/120 mg pueden triturarse. En algunos países con paludismo endémico se dispone de la formulación en comprimidos dispersables (Coartem Dispersable) para administrarla a pacientes pediátricos.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento (ordinario) y tratamiento de reserva en situaciones de urgencia

El tratamiento debe administrarse en el momento del diagnóstico inicial o cuando comiencen los síntomas.

Infecciones nuevas o que recrudecen

Los datos provenientes de un número limitado de pacientes tratados con Coartem indican que las infecciones nuevas o que recrudecen pueden tratarse con una segunda tanda de tratamiento.

Poblaciones especiales

Lactantes de menos de 5 kg

No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia de Coartem en lactantes de menos de 5 kg ni se pueden realizar recomendaciones posológicas.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No hay información alguna que señale que la posología en los pacientes mayores de 65 años deba ser diferente a la de los adultos de menor edad.

Pacientes con disfunción renal

No se han realizado estudios especiales en este grupo de pacientes. En los estudios realizados en voluntarios sanos no se ha observado ninguna eliminación renal significativa de lumefantrina, artemetero o dihidroartemisinina y se tiene escasa experiencia clínica. No se considera necesario ajustar la dosis para el uso de Coartem en pacientes con disfunción renal.

Pacientes con disfunción hepática

No se han realizado estudios especiales en este grupo de pacientes. No se considera necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve a moderada. Se ha de tener cautela a la hora de administrar este medicamento a pacientes con disfunción hepática severa.

La mayoría de los pacientes con paludismo agudo presentan un cierto grado de disfunción hepática conexas. El perfil toxicológico es el mismo en los pacientes con o sin disfunción hepática. Además, las anomalías iniciales en las pruebas de la función hepática mejoran en casi todos los pacientes después del tratamiento con Coartem.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Modo de administración

Comprimidos para administración oral

La dosis debe tomarse con alimentos sólidos o líquidos de gran tenor graso, como la leche. Se ha demostrado que un régimen alimentario africano habitual con un contenido graso de 30- 60 g/d o la leche materna son adecuados en África. Con frecuencia, los pacientes que padecen paludismo agudo son reacios a ingerir alimentos. Es necesario animar a los pacientes a que reanuden su alimentación habitual tan pronto como puedan tolerar la comida, pues ello mejora la absorción del artemetero y la lumefantrina.

Si el paciente padece vómitos en el plazo de 1 hora tras la administración, se deberá repetir la dosis.

Nuevas contraindicaciones:

Coartem está contraindicado en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad demostrada al artemetero, a la lumefantrina o a cualquiera de los excipientes de Coartem.
- Pacientes con paludismo severo según la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS)*.
- Pacientes con antecedentes familiares de prolongación congénita del intervalo QTc, de muerte súbita o de cualquier otro proceso clínico que pueda prolongar el intervalo QTc, como son los pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas sintomáticas, bradicardia clínicamente importante o cardiopatía severa.
- Pacientes tratados con fármacos que prolongan el intervalo QTc, tales como:
 - antiarrítmicos de las clases Ia y III;
 - neurolépticos y antidepresivos;
 - ciertos antibióticos, entre ellos algunos fármacos de las siguientes clases: macrólidos, fluoroquinolonas, imidazol y antimicóticos de la familia de los triazoles;
 - ciertos antihistamínicos sin efecto sedante (terfenadina, astemizol);
 - cisaprida.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Pacientes con desequilibrios electrolíticos comprobados, por ejemplo, hipopotasemia o hipomagnesemia.
- Pacientes que toman fármacos metabolizados por el citocromo CYP2D6 (por ejemplo, la flecaínida, el metoprolol, la imipramina, la amitriptilina y la clomipramina).
- Pacientes tratados con fármacos que son inductores potentes del CYP3A4, como la rifampicina, la carbamazepina, la fenitoína y el hipérico o hierba de san Juan (*Hypericum perforatum*).

* Presencia de una o más de las siguientes características clínicas o analíticas:
Manifestaciones clínicas: Postración; vigilia insuficiente o coma profundo; incapacidad de alimentarse; respiración profunda, disnea (respiración acidótica); convulsiones múltiples; colapso o choque circulatorio; edema pulmonar (radiológico); hemorragia anormal; ictericia clínica; hemoglobinuria.

Pruebas analíticas: Anemia normocítica severa; hemoglobinuria; hipoglucemia; acidosis metabólica; disfunción renal; hiperlactacidemia; hiperparasitemia.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Coartem no ha sido evaluado como tratamiento profiláctico, por lo que no está indicado para ese uso.

Tampoco ha sido evaluado como tratamiento del paludismo cerebral u otras manifestaciones severas del paludismo severo, como son el edema pulmonar o la insuficiencia renal.

Coartem no está indicado ni tampoco ha sido evaluado como tratamiento del paludismo por *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* o *Plasmodium ovale*, aunque algunos pacientes de los estudios clínicos presentaban coinfecciones por *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium vivax* al inicio del ensayo. Coartem tiene actividad contra los estadios hemáticos de *Plasmodium vivax*, pero no es activo contra los hipozoítos.

Coartem no se debe usar durante el primer trimestre de embarazo, si se dispone de otros antipalúdicos adecuados y eficaces.

Al igual que otros antipalúdicos (como la halofantrina, la quinina o la quinidina), Coartem puede prolongar el intervalo QTc.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe supervisar estrechamente a los pacientes que sigan manifestando aversión por los alimentos durante el tratamiento, ya que el riesgo de recrudecimiento puede ser mayor.

Si el estado del paciente se agrava mientras toma Coartem, se deberá instaurar sin tardanza un tratamiento antipalúdico alternativo. En tales casos, se aconseja supervisar el electrocardiograma y tomar las medidas necesarias para corregir cualquier trastorno electrolítico. A la hora de administrar quinina a pacientes previamente tratados con Coartem, se deberá tener presente la larga vida media de eliminación de la lumefantrina.

Interacciones

Precaución al administrar Coartem simultáneamente con otros medicamentos

Con otros antipalúdicos: Se dispone de escasos datos de seguridad y eficacia, por lo que Coartem no debe administrarse con otros antipalúdicos, a menos que no exista otra opción terapéutica. A la hora de administrar quinina a pacientes previamente tratados con Coartem, se deberá tener presente la larga vida media de eliminación de la lumefantrina.

Pacientes tratados previamente con otros antipalúdicos: Si se prescribe Coartem tras la administración de mefloquina o quinina, es aconsejable vigilar atentamente la ingestión de alimentos (en el caso de la mefloquina) o el electrocardiograma (en el caso de la quinina). En los pacientes que hayan recibido un tratamiento previo con halofantrina, Coartem no debe administrarse antes de que haya transcurrido un mes desde la última dosis de halofantrina.

Con otros fármacos: Se recomienda precaución a la hora de administrar Coartem con sustratos, inhibidores o inductores débiles o moderados del CYP3A4, ya que podría alterar los efectos terapéuticos de algunos de estos fármacos. Los fármacos que ejercen un efecto mixto (inhibidor e inductor) sobre el CYP3A4 —especialmente los antirretrovíricos, como los inhibidores de la proteasa del VIH y los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa— deben usarse con precaución en los pacientes que tomen Coartem.

Con anticonceptivos hormonales: Coartem puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Así pues, se debe aconsejar a las pacientes que utilicen

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



anticonceptivos orales, parches transdérmicos u otros anticonceptivos hormonales sistémicos que usen adicionalmente un método anticonceptivo no hormonal.

Poblaciones especiales

No se han estudiado la eficacia ni la seguridad de Coartem en pacientes con disfunción hepática o renal severa, por lo que no puede hacerse recomendación alguna respecto a estos grupos de pacientes. En caso de disfunción hepática severa, no puede descartarse un aumento clínicamente relevante de la exposición al artemetero y la lumefantrina o a sus metabolitos. Así pues, debe administrarse con cautela a los pacientes con disfunción hepática severa.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

La mayor parte de los eventos comunicados fueron de intensidad y duración leves o moderadas y probablemente se debieron al paludismo subyacente o a una respuesta insuficiente al tratamiento, no a Coartem, si bien en algunos informes no resulta posible excluir una relación causal con el uso de Coartem. Otros informes permitieron identificar factores alternativos como la causa más probable del evento (por ejemplo, la comedicación o las infecciones concomitantes) o la información proporcionada era insuficiente para sacar alguna conclusión.

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos (Tablas 1 y 2) se clasifican por orden decreciente de frecuencia de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$), incluidos los casos aislados. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran por orden de gravedad decreciente.

Tabla 1

Reacciones adversas compiladas de un análisis conjunto de la seguridad de los ensayos clínicos realizados en adultos y adolescentes mayores de 12 años que recibieron el régimen recomendado de 6 dosis

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	
Muy frecuentes:	Trastorno del sueño
Trastornos del sistema nervioso	

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy frecuentes:	Cefalea, mareo
Frecuentes:	Clono
Infrecuentes:	Somnolencia, hipoestesia, ataxia
Trastornos cardíacos	
Muy frecuentes:	Palpitaciones
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Vómitos, dolor abdominal, náuseas
Frecuentes:	Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Erupción , prurito
Infrecuentes:	Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes:	Artralgia, mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Astenia, fatiga
Infrecuentes:	Trastornos de la marcha
Exploraciones complementarias	
Infrecuentes:	Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma, pruebas de la función hepática aumentadas

Tabla 2

Reacciones adversas compiladas de un análisis conjunto de la seguridad de los 4 estudios realizados en lactantes y niños de ≤ 12 años que recibieron el régimen de 6 dosis de Coartem o de Coartem/Riamet Dispersable

Trastornos del sistema inmunitario	
Raras:	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	
Infrecuentes:	Trastorno del sueño
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Cefalea, mareo
Infrecuentes:	Clono, somnolencia
Trastornos cardíacos	
Infrecuentes:	Palpitaciones
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy frecuentes: Tos

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Vómitos

Frecuentes: Dolor abdominal, diarrea, náuseas

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: [Erupción](#)

Infrecuentes: Urticaria, prurito

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Artralgia, mialgia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Astenia, [fatiga](#)

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Pruebas de la función hepática [aumentadas](#)

Raras: Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma

Los eventos adversos observados en los tratamientos no recomendados y que no se incluyen en este análisis conjunto de la seguridad son: parestesia (3,3% de los adolescentes y adultos; ningún caso en los niños).

Las siguientes reacciones adversas se notificaron en los adultos (fueron infrecuentes), pero no en los lactantes ni en los niños (o adolescentes): hipoestesia, ataxia y trastornos de la marcha.

Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados

Desde la comercialización de Coartem, se han registrado las siguientes reacciones adversas a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Dado que esas reacciones provienen de notificaciones espontáneas de una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de forma fiable su frecuencia, por lo que se las clasifica como reacciones adversas de frecuencia desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. En cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad:

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones de hipersensibilidad (incluidos la urticaria y el angioedema).

Nuevas interacciones:

Interacciones que justifican la contraindicación Interacción con fármacos que prolongan el intervalo QTc

Está contraindicado el uso simultáneo de Coartem con fármacos que pueden prolongar el intervalo QTc y provocar taquicardia helicoidal (torsade de pointes), tales como: antiarrítmicos de las clases Ia y III, neurolépticos y antidepresivos, ciertos antibióticos, entre ellos algunos de las siguientes clases: macrólidos, fluoroquinolonas, imidazol y antimicóticos de la familia de los triazoles, ciertos antihistamínicos sin efecto sedante (terfenadina, astemizol), cisaprida.

Interacción con fármacos metabolizados por el CYP2D6

Se ha observado que la lumefantrina inhibe el CYP2D6 in vitro. Esto puede revestir particular interés clínico si el compuesto posee un bajo índice terapéutico. Está contraindicada la administración conjunta de Coartem con fármacos metabolizados por esta isoenzima (como pueden ser los neurolépticos, la flecainida, el metoprolol y antidepresivos tricíclicos como la imipramina, la amitriptilina y la clomipramina).

Interacción con inductores potentes del CYP3A4, como la rifampicina

La administración oral de rifampicina (600 mg/d), un inductor potente del CYP3A4, simultáneamente con comprimidos de Coartem (régimen de 6 dosis durante 3 días) en 6 adultos coinfectados por el VIH-1 y el bacilo tuberculoso que no padecían paludismo redujo significativamente la exposición al artemetero (89%), a la dihidroartemisinina (85%) y a la lumefantrina (68%) en comparación con la exposición obtenida después de administrar solo Coartem. Está contraindicado el uso simultáneo de Coartem con inductores potentes del CYP3A4, como la rifampicina, la carbamazepina, la fenitoína y el hipérico o hierba de san Juan.

Interacciones por las que no se recomienda el uso simultáneo

Interacción con otros antipalúdicos

Se dispone de escasos datos de seguridad y eficacia, por lo que Coartem no debe administrarse con otros antipalúdicos, a menos que no se disponga de otra opción terapéutica.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se prescribe Coartem tras la administración de mefloquina o quinina, es aconsejable vigilar atentamente la ingestión de alimentos (en el caso de la mefloquina) o el electrocardiograma (en el caso de la quinina). A la hora de administrar quinina a pacientes previamente tratados con Coartem, se deberá tener presente la larga vida media de eliminación de la lumefantrina. En los pacientes que hayan recibido tratamiento previo con halofantrina, Coartem no debe administrarse antes de que haya transcurrido un mes desde la última dosis de halofantrina.

Como es posible que los pacientes que van a ser tratados con Coartem hayan recibido poco tiempo antes otros antipalúdicos, se procedió a estudiar las interacciones con la mefloquina y la quinina en voluntarios sanos. La administración oral secuencial de mefloquina antes de Coartem no produjo efecto alguno en las concentraciones plasmáticas del artemetero ni en el cociente de concentraciones de artemetero/dihidroartemisinina, pero se observó una reducción significativa (del 30% al 40%) de las concentraciones plasmáticas ($C_{máx}$ y AUC) de la lumefantrina, posiblemente debida a una menor absorción a causa de la disminución inducida por mefloquina de la producción de bilis. Se debe recomendar a los pacientes que tomen el medicamento con alimentos a fin de compensar la menor biodisponibilidad.

La administración intravenosa de quinina (10 mg/kg de peso corporal) simultáneamente con Coartem no modificó las concentraciones plasmáticas de lumefantrina o de quinina. Las concentraciones plasmáticas de artemetero y dihidroartemisinina tendían a ser más bajas. En este estudio, la administración de Coartem a 14 sujetos no modificó el intervalo QTc. La infusión intravenosa de quinina sola a otros 14 sujetos causó una prolongación pasajera del intervalo QTc, lo cual está acorde con la conocida cardiotoxicidad de la quinina. Este efecto fue levemente superior, pero significativo, cuando la quinina se administró mediante infusión intravenosa a otros 14 individuos después de la toma de Coartem. Parece, pues, que la administración previa de Coartem potencia el riesgo intrínseco de prolongación del QTc asociado a la administración intravenosa de quinina.

En un ensayo clínico realizado en Tailandia, algunos pacientes adultos recibieron Coartem tras el fracaso del tratamiento con mefloquina o quinina. Ciento veintiún pacientes recibieron Coartem sin tratamiento antipalúdico previo, mientras que 34 y 9 de ellos mostraban cantidades detectables de quinina y mefloquina, respectivamente, cuando se incorporaron en el estudio. En tales pacientes, los perfiles farmacocinético y toxicológico de Coartem

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fueron similares a los de los pacientes sin concentraciones detectables de otros antipalúdicos.

Interacciones que se deben tomar en consideración

Interacciones que afectan el uso de Coartem

Interacción con inhibidores del CYP3A4

Tanto el artemetero como la lumefantrina son metabolizados principalmente por la forma CYP3A4 del citocromo P450 y, en concentraciones terapéuticas, no inhiben dicha forma. La administración oral simultánea de ketoconazol y Coartem provocó un modesto aumento (como máximo del doble) en la exposición al artemetero, a la dihidroartemisinina y a la lumefantrina en sujetos adultos sanos. Dicho aumento de exposición a la combinación antipalúdica no se acompañó de un mayor número de efectos secundarios o de cambios en los parámetros electrocardiográficos. De acuerdo con este estudio, no se considera necesario adaptar la dosis de Coartem en los pacientes con paludismo por *Plasmodium falciparum* cuando Coartem se administre con ketoconazol u otro inhibidor potente del CYP3A4. No obstante, Coartem debe

usarse con cautela con fármacos que inhiban el CYP3A4, pues cabe la posibilidad de que aumente la concentración de lumefantrina, lo cual podría prolongar el intervalo QT. La

administración de artemetero con jugo de pomelo (toronja) doblemente concentrado en sujetos adultos sanos hizo que la exposición sistémica al fármaco original aumentara aproximadamente el doble. Debe evitarse el jugo de pomelo (toronja) durante el tratamiento con Coartem.

Interacción con antirretrovíricos

Tanto el artemetero como la lumefantrina son metabolizados por el CYP3A4. Es sabido que los fármacos antirretrovíricos, como los inhibidores de la proteasa y los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa, tienen diferentes patrones de inhibición, inducción o competición por el CYP3A4. En un estudio clínico en voluntarios sanos, la administración de lopinavir/ritonavir redujo la exposición sistémica al artemetero y la dihidroartemisinina aproximadamente en un 40%, pero aumentó la exposición a la lumefantrina cerca de 2,3 veces; el efavirenz disminuyó la exposición al artemetero, la dihidroartemisinina y la lumefantrina aproximadamente un 50%, 45% y 20%, respectivamente. La exposición a lopinavir/ritonavir y al efavirenz no se vio afectada significativamente al administrar simultáneamente Coartem.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los estudios publicados de interacción clínica con tratamientos antirretrovíricos con nevirapina sugieren que el tratamiento concomitante podría reducir hasta en un 70% y 37% la exposición al artemetero y a la dihidroartemisinina, respectivamente, con o sin impacto en la exposición a la lumefantrina.

Coartem debe usarse con cautela en pacientes bajo tratamiento antirretrovírico, ya que la disminución de las concentraciones de artemetero, dihidroartemisinina o lumefantrina puede reducir la eficacia antipalúdica de Coartem y que las concentraciones elevadas de lumefantrina pueden prolongar el intervalo QT.

Interacción con inductores débiles o moderados del CYP3A4

Cuando Coartem se administra simultáneamente con inductores débiles o moderados del CYP3A4, puede producirse una disminución de la concentración de artemetero o de lumefantrina, así como una pérdida de la eficacia antipalúdica.

Interacciones que afectan el uso de otros fármacos por parte de Coartem

Interacción con fármacos metabolizados por formas del CYP450

Cuando Coartem se administra simultáneamente con sustratos del CYP3A4, puede reducir la concentración del sustrato y hacer que disminuya la eficacia de este. Los ensayos in vitro realizados con el artemetero en concentraciones terapéuticas no evidenciaron una inhibición significativa de las formas del citocromo P450, pero se ha señalado que el artemetero y la dihidroartemisinina ejercían un leve efecto inductor sobre la actividad de los citocromos (CYP2C19, CYP2B6 y CYP3A4). Aunque los cambios fueron generalmente de poca magnitud y no deberían representar un problema para la población general de pacientes, es posible que la inducción del CYP3A4 altere los efectos terapéuticos de los medicamentos metabolizados principalmente por esta isoenzima.

Interacción con anticonceptivos hormonales

El artemetero, la dihidroartemisinina y la lumefantrina no inducen el metabolismo del etinilestradiol ni del levonorgestrel in vitro. No obstante, se ha señalado que el artemetero induce débilmente la actividad de los citocromos CYP2C19, CYP2B6 y CYP3A en el ser humano. Así pues, Coartem podría teóricamente reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Se debe aconsejar a las pacientes tratadas con anticonceptivos orales, parches transdérmicos u otros anticonceptivos hormonales sistémicos que usen adicionalmente un método anticonceptivo no hormonal.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones con alimentos sólidos y líquidos

Coartem debe tomarse con alimentos sólidos y líquidos de gran contenido graso, como la leche, ya que así aumenta la absorción del artemetero y la lumefantrina.

Se evitará el jugo de pomelo (toronja) durante el tratamiento con Coartem.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión IPL N/A del 2 de Julio de 2018 allegado mediante radicado 20191073884**
- **Información para prescribir versión IPL N/A del 2 de Julio de 2018 allegado mediante radicado 20191073884**

Nuevas indicaciones:

Coartem es una combinación en dosis fijas de artemetero y lumefantrina que actúa como esquizonticida hemático. Está indicado para el:

Tratamiento (incluido el tratamiento de reserva en situaciones de urgencia) de adultos, adolescentes y niños (incluidos lactantes que pesen más de 5 kg) con infecciones agudas y no complicadas atribuidas a *Plasmodium falciparum* o con infecciones mixtas por *Plasmodium falciparum*. Dado que Coartem es eficaz contra cepas farmacosensibles y farmacorresistentes de *Plasmodium falciparum*, también se recomienda para combatir las infecciones palúdicas contraídas en zonas donde los parásitos pueden ser resistentes a otros antipalúdicos.

Tratamiento de reserva en situaciones de urgencia:

La mayoría de los turistas y de las personas en viaje que, en principio, no estén inmunizados, podrán obtener atención médica inmediata en cuanto se sospeche que han contraído la infección palúdica. No obstante, es posible que una

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



minoría de pacientes que corran riesgo de infección no puedan obtener atención médica en un plazo de 24 horas tras el inicio de los síntomas, sobre todo si se encuentran en zonas aisladas y lejos de los servicios médicos. En tales situaciones, se aconseja la prescripción de Coartem para que el viajero lo lleve consigo y se lo pueda autoadministrar o, en el caso de los niños que viajen, para que se lo administren los padres o la persona que los cuida («Tratamiento de reserva en situaciones de urgencia»).

Se deben tener en cuenta las directrices oficiales sobre el uso adecuado de antipalúdicos.

**Nueva dosificación:
Posología Y Administración**

Posología para adultos, adolescentes y niños de por lo menos 35 kg o mayores de 12 años

Se recomienda un tratamiento estándar de 3 días con 6 dosis en total, como se indica a continuación.

Comprimidos de 20 mg/120 mg

Cuatro comprimidos de 20 mg/120 mg en una sola toma en el momento del diagnóstico inicial, otros 4 comprimidos al cabo de 8 horas y luego 4 comprimidos 2 veces al día (mañana y noche) durante los 2 días siguientes (la serie completa comprende 24 comprimidos de 20 mg/120 mg).

Comprimidos de 80 mg/480 mg

Un comprimido de 80 mg/480 mg en el momento del diagnóstico inicial, otro comprimido al cabo de 8 horas y luego 1 comprimido 2 veces al día (mañana y noche) durante los 2 días siguientes (la serie completa comprende 6 comprimidos de 80 mg/480 mg).

Posología para lactantes y niños que pesen entre 5 y menos de 35 kg y no hayan cumplido aún los 12 años

Comprimidos de 20 mg/120 mg

Se recomienda un régimen de 6 tomas, de entre 1 y 3 comprimidos de 20 mg/120 mg por toma, según el peso corporal.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Peso de 5 kg a <15 kg: un comprimido de 20 mg/120 mg en el momento del diagnóstico inicial, otro a las 8 horas. Luego un comprimido 2 veces al día (por la mañana y por la noche) durante los 2 días siguientes (la serie completa comprende 6 comprimidos de 20 mg/120 mg).

Peso de 15 kg a <25 kg: 2 comprimidos de 20 mg/120 mg en una sola toma en el momento del diagnóstico inicial, otros 2 comprimidos al cabo de 8 horas y luego 2 comprimidos 2 veces al día (mañana y noche) durante los 2 días siguientes (la serie completa comprende 12 comprimidos de 20 mg/120 mg).

Peso de 25 kg a <35 kg: 3 comprimidos de 20 mg/120 mg en una sola toma en el momento del diagnóstico inicial, otros 3 comprimidos al cabo de 8 horas y luego 3 comprimidos 2 veces al día (mañana y noche) durante los 2 días siguientes (la serie completa comprende 18 comprimidos de 20 mg/120 mg).

Para la administración a lactantes y niños, los comprimidos de 20 mg/120 mg pueden triturarse. En algunos países con paludismo endémico se dispone de la formulación en comprimidos dispersables (Coartem Dispersable) para administrarla a pacientes pediátricos.

Tratamiento (ordinario) y tratamiento de reserva en situaciones de urgencia

El tratamiento debe administrarse en el momento del diagnóstico inicial o cuando comiencen los síntomas.

Infecciones nuevas o que recrudecen

Los datos provenientes de un número limitado de pacientes tratados con Coartem indican que las infecciones nuevas o que recrudecen pueden tratarse con una segunda tanda de tratamiento.

Poblaciones especiales

Lactantes de menos de 5 kg

No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia de Coartem en lactantes de menos de 5 kg ni se pueden realizar recomendaciones posológicas.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No hay información alguna que señale que la posología en los pacientes mayores de 65 años deba ser diferente a la de los adultos de menor edad.

Pacientes con disfunción renal

No se han realizado estudios especiales en este grupo de pacientes. En los estudios realizados en voluntarios sanos no se ha observado ninguna eliminación renal significativa de lumefantrina, artemetero o dihidroartemisinina y se tiene escasa experiencia clínica. No se considera necesario ajustar la dosis para el uso de Coartem en pacientes con disfunción renal.

Pacientes con disfunción hepática

No se han realizado estudios especiales en este grupo de pacientes. No se considera necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve a moderada. Se ha de tener cautela a la hora de administrar este medicamento a pacientes con disfunción hepática severa.

La mayoría de los pacientes con paludismo agudo presentan un cierto grado de disfunción hepática conexas. El perfil toxicológico es el mismo en los pacientes con o sin disfunción hepática. Además, las anomalías iniciales en las pruebas de la función hepática mejoran en casi todos los pacientes después del tratamiento con Coartem.

Modo de administración

Comprimidos para administración oral

La dosis debe tomarse con alimentos sólidos o líquidos de gran tenor graso, como la leche. Se ha demostrado que un régimen alimentario africano habitual con un contenido graso de 30- 60 g/d o la leche materna son adecuados en África. Con frecuencia, los pacientes que padecen paludismo agudo son reacios a ingerir alimentos. Es necesario animar a los pacientes a que reanuden su alimentación habitual tan pronto como puedan tolerar la comida, pues ello mejora la absorción del artemetero y la lumefantrina.

Si el paciente padece vómitos en el plazo de 1 hora tras la administración, se deberá repetir la dosis.

Nuevas contraindicaciones:

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Coartem está contraindicado en los siguientes casos:

- **Hipersensibilidad demostrada al artemetero, a la lumefantrina o a cualquiera de los excipientes de Coartem.**
- **Pacientes con paludismo severo según la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS)*.**
- **Pacientes con antecedentes familiares de prolongación congénita del intervalo QTc, de muerte súbita o de cualquier otro proceso clínico que pueda prolongar el intervalo QTc, como son los pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas sintomáticas, bradicardia clínicamente importante o cardiopatía severa.**
- **Pacientes tratados con fármacos que prolongan el intervalo QTc, tales como:**
 - antiarrítmicos de las clases Ia y III;
 - neurolépticos y antidepresivos;
 - ciertos antibióticos, entre ellos algunos fármacos de las siguientes clases: macrólidos, fluoroquinolonas, imidazol y antimicóticos de la familia de los triazoles;
 - ciertos antihistamínicos sin efecto sedante (terfenadina, astemizol);
 - cisaprida.
- **Pacientes con desequilibrios electrolíticos comprobados, por ejemplo, hipopotasemia o hipomagnesemia.**
- **Pacientes que toman fármacos metabolizados por el citocromo CYP2D6 (por ejemplo, la flecainida, el metoprolol, la imipramina, la amitriptilina y la clomipramina).**
- **Pacientes tratados con fármacos que son inductores potentes del CYP3A4, como la rifampicina, la carbamazepina, la fenitoína y el hipérico o hierba de san Juan (Hypericum perforatum).**

*** Presencia de una o más de las siguientes características clínicas o analíticas:**
Manifestaciones clínicas: Postración; vigilia insuficiente o coma profundo; incapacidad de alimentarse; respiración profunda, disnea (respiración

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



acidótica); convulsiones múltiples; colapso o choque circulatorio; edema pulmonar (radiológico); hemorragia anormal; ictericia clínica; hemoglobinuria.

Pruebas analíticas: Anemia normocítica severa; hemoglobinuria; hipoglucemia; acidosis metabólica; disfunción renal; hiperlactacidemia; hiperparasitemia.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Coartem no ha sido evaluado como tratamiento profiláctico, por lo que no está indicado para ese uso.

Tampoco ha sido evaluado como tratamiento del paludismo cerebral u otras manifestaciones severas del paludismo severo, como son el edema pulmonar o la insuficiencia renal.

Coartem no está indicado ni tampoco ha sido evaluado como tratamiento del paludismo por Plasmodium vivax, Plasmodium malariae o Plasmodium ovale, aunque algunos pacientes de los estudios clínicos presentaban coinfecciones por Plasmodium falciparum y Plasmodium vivax al inicio del ensayo. Coartem tiene actividad contra los estadios hemáticos de Plasmodium vivax, pero no es activo contra los hipnozoítos.

Coartem no se debe usar durante el primer trimestre de embarazo, si se dispone de otros antipalúdicos adecuados y eficaces.

Al igual que otros antipalúdicos (como la halofantrina, la quinina o la quinidina), Coartem puede prolongar el intervalo QTc.

Se debe supervisar estrechamente a los pacientes que sigan manifestando aversión por los alimentos durante el tratamiento, ya que el riesgo de recrudescimiento puede ser mayor.

Si el estado del paciente se agrava mientras toma Coartem, se deberá instaurar sin tardanza un tratamiento antipalúdico alternativo. En tales casos, se aconseja supervisar el electrocardiograma y tomar las medidas necesarias para corregir cualquier trastorno electrolítico. A la hora de administrar quinina a pacientes previamente tratados con Coartem, se deberá tener presente la larga vida media de eliminación de la lumefantrina.

Interacciones

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precaución al administrar Coartem simultáneamente con otros medicamentos

Con otros antipalúdicos: Se dispone de escasos datos de seguridad y eficacia, por lo que Coartem no debe administrarse con otros antipalúdicos, a menos que no exista otra opción terapéutica. A la hora de administrar quinina a pacientes previamente tratados con Coartem, se deberá tener presente la larga vida media de eliminación de la lumefantrina.

Pacientes tratados previamente con otros antipalúdicos: Si se prescribe Coartem tras la administración de mefloquina o quinina, es aconsejable vigilar atentamente la ingestión de alimentos (en el caso de la mefloquina) o el electrocardiograma (en el caso de la quinina). En los pacientes que hayan recibido un tratamiento previo con halofantrina, Coartem no debe administrarse antes de que haya transcurrido un mes desde la última dosis de halofantrina.

Con otros fármacos: Se recomienda precaución a la hora de administrar Coartem con sustratos, inhibidores o inductores débiles o moderados del CYP3A4, ya que podría alterar los efectos terapéuticos de algunos de estos fármacos. Los fármacos que ejercen un efecto mixto (inhibidor e inductor) sobre el CYP3A4 —especialmente los antirretrovíricos, como los inhibidores de la proteasa del VIH y los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa— deben usarse con precaución en los pacientes que tomen Coartem.

Con anticonceptivos hormonales: Coartem puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Así pues, se debe aconsejar a las pacientes que utilicen anticonceptivos orales, parches transdérmicos u otros anticonceptivos hormonales sistémicos que usen adicionalmente un método anticonceptivo no hormonal.

Poblaciones especiales

No se han estudiado la eficacia ni la seguridad de Coartem en pacientes con disfunción hepática o renal severa, por lo que no puede hacerse recomendación alguna respecto a estos grupos de pacientes. En caso de disfunción hepática severa, no puede descartarse un aumento clínicamente relevante de la exposición al artemetero y la lumefantrina o a sus metabolitos. Así pues, debe administrarse con cautela a los pacientes con disfunción hepática severa.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

La mayor parte de los eventos comunicados fueron de intensidad y duración leves o moderadas y probablemente se debieron al paludismo subyacente o a una respuesta insuficiente al tratamiento, no a Coartem, si bien en algunos informes no resulta posible excluir una relación causal con el uso de Coartem. Otros informes permitieron identificar factores alternativos como la causa más probable del evento (por ejemplo, la comedición o las infecciones concomitantes) o la información proporcionada era insuficiente para sacar alguna conclusión.

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos (Tablas 1 y 2) se clasifican por orden decreciente de frecuencia de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000, < 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$), incluidos los casos aislados. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran por orden de gravedad decreciente.

Tabla 1

Reacciones adversas compiladas de un análisis conjunto de la seguridad de los ensayos clínicos realizados en adultos y adolescentes mayores de 12 años que recibieron el régimen recomendado de 6 dosis

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	
Muy frecuentes:	Trastorno del sueño
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Cefalea, mareo
Frecuentes:	Clono
Infrecuentes:	Somnolencia, hipoestesia, ataxia
Trastornos cardíacos	
Muy frecuentes:	Palpitaciones
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Tos
Trastornos gastrointestinales	

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy frecuentes:	Vómitos, dolor abdominal, náuseas
Frecuentes:	Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Erupción , prurito
Infrecuentes:	Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes:	Artralgia, mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Astenia, fatiga
Infrecuentes:	Trastornos de la marcha
Exploraciones complementarias	
Infrecuentes:	Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma, pruebas de la función hepática aumentadas

Tabla 2

Reacciones adversas compiladas de un análisis conjunto de la seguridad de los 4 estudios realizados en lactantes y niños de ≤ 12 años que recibieron el régimen de 6 dosis de Coartem o de Coartem/Riamet Dispersable

Trastornos del sistema inmunitario	
Raras:	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	
Infrecuentes:	Trastorno del sueño
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Cefalea, mareo
Infrecuentes:	Clono, somnolencia
Trastornos cardíacos	
Infrecuentes:	Palpitaciones
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes:	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Vómitos
Frecuentes:	Dolor abdominal, diarrea, náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Erupción

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infrecuentes:	Urticaria, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes:	Artralgia, mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes:	Astenia, <u>fatiga</u>
Exploraciones complementarias	
Frecuentes:	Pruebas de la función hepática <u>umentadas</u>
Raras:	Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma

Los eventos adversos observados en los tratamientos no recomendados y que no se incluyen en este análisis conjunto de la seguridad son: parestesia (3,3% de los adolescentes y adultos; ningún caso en los niños).

Las siguientes reacciones adversas se notificaron en los adultos (fueron infrecuentes), pero no en los lactantes ni en los niños (o adolescentes): hipoestesia, ataxia y trastornos de la marcha.

Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados

Desde la comercialización de Coartem, se han registrado las siguientes reacciones adversas a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Dado que esas reacciones provienen de notificaciones espontáneas de una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de forma fiable su frecuencia, por lo que se las clasifica como reacciones adversas de frecuencia desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. En cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad:

Reacciones de hipersensibilidad (incluidos la urticaria y el angioedema).

Nuevas interacciones:

Interacciones que justifican la contraindicación Interacción con fármacos que prolongan el intervalo QTc

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Está contraindicado el uso simultáneo de Coartem con fármacos que pueden prolongar el intervalo QTc y provocar taquicardia helicoidal (torsade de pointes), tales como: antiarrítmicos de las clases Ia y III, neurolépticos y antidepresivos, ciertos antibióticos, entre ellos algunos de las siguientes clases: macrólidos, fluoroquinolonas, imidazol y antimicóticos de la familia de los triazoles, ciertos antihistamínicos sin efecto sedante (terfenadina, astemizol), cisaprida.

Interacción con fármacos metabolizados por el CYP2D6

Se ha observado que la lumefantrina inhibe el CYP2D6 in vitro. Esto puede revestir particular interés clínico si el compuesto posee un bajo índice terapéutico. Está contraindicada la administración conjunta de Coartem con fármacos metabolizados por esta isoenzima (como pueden ser los neurolépticos, la flecainida, el metoprolol y antidepresivos tricíclicos como la imipramina, la amitriptilina y la clomipramina).

Interacción con inductores potentes del CYP3A4, como la rifampicina

La administración oral de rifampicina (600 mg/d), un inductor potente del CYP3A4, simultáneamente con comprimidos de Coartem (régimen de 6 dosis durante 3 días) en 6 adultos coinfectados por el VIH-1 y el bacilo tuberculoso que no padecían paludismo redujo significativamente la exposición al artemetero (89%), a la dihidroartemisinina (85%) y a la lumefantrina (68%) en comparación con la exposición obtenida después de administrar solo Coartem. Está contraindicado el uso simultáneo de Coartem con inductores potentes del CYP3A4, como la rifampicina, la carbamazepina, la fenitoína y el hipérico o hierba de san Juan.

Interacciones por las que no se recomienda el uso simultáneo

Interacción con otros antipalúdicos

Se dispone de escasos datos de seguridad y eficacia, por lo que Coartem no debe administrarse con otros antipalúdicos, a menos que no se disponga de otra opción terapéutica.

Si se prescribe Coartem tras la administración de mefloquina o quinina, es aconsejable vigilar atentamente la ingestión de alimentos (en el caso de la mefloquina) o el electrocardiograma (en el caso de la quinina). A la hora de administrar quinina a pacientes previamente tratados con Coartem, se deberá



tener presente la larga vida media de eliminación de la lumefantrina. En los pacientes que hayan recibido tratamiento previo con halofantrina, Coartem no debe administrarse antes de que haya transcurrido un mes desde la última dosis de halofantrina.

Como es posible que los pacientes que van a ser tratados con Coartem hayan recibido poco tiempo antes otros antipalúdicos, se procedió a estudiar las interacciones con la mefloquina y la quinina en voluntarios sanos. La administración oral secuencial de mefloquina antes de Coartem no produjo efecto alguno en las concentraciones plasmáticas del artemetero ni en el cociente de concentraciones de artemetero/dihidroartemisinina, pero se observó una reducción significativa (del 30% al 40%) de las concentraciones plasmáticas (C_{máx} y AUC) de la lumefantrina, posiblemente debida a una menor absorción a causa de la disminución inducida por mefloquina de la producción de bilis. Se debe recomendar a los pacientes que tomen el medicamento con alimentos a fin de compensar la menor biodisponibilidad.

La administración intravenosa de quinina (10 mg/kg de peso corporal) simultáneamente con Coartem no modificó las concentraciones plasmáticas de lumefantrina o de quinina. Las concentraciones plasmáticas de artemetero y dihidroartemisinina tendían a ser más bajas. En este estudio, la administración de Coartem a 14 sujetos no modificó el intervalo QTc. La infusión intravenosa de quinina sola a otros 14 sujetos causó una prolongación pasajera del intervalo QTc, lo cual está acorde con la conocida cardiotoxicidad de la quinina. Este efecto fue levemente superior, pero significativo, cuando la quinina se administró mediante infusión intravenosa a otros 14 individuos después de la toma de Coartem. Parece, pues, que la administración previa de Coartem potencia el riesgo intrínseco de prolongación del QTc asociado a la administración intravenosa de quinina.

En un ensayo clínico realizado en Tailandia, algunos pacientes adultos recibieron Coartem tras el fracaso del tratamiento con mefloquina o quinina. Ciento veintinueve pacientes recibieron Coartem sin tratamiento antipalúdico previo, mientras que 34 y 9 de ellos mostraban cantidades detectables de quinina y mefloquina, respectivamente, cuando se incorporaron en el estudio. En tales pacientes, los perfiles farmacocinético y toxicológico de Coartem fueron similares a los de los pacientes sin concentraciones detectables de otros antipalúdicos.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones que se deben tomar en consideración

Interacciones que afectan el uso de Coartem

Interacción con inhibidores del CYP3A4

Tanto el artemetero como la lumefantrina son metabolizados principalmente por la forma CYP3A4 del citocromo P450 y, en concentraciones terapéuticas, no inhiben dicha forma. La administración oral simultánea de ketoconazol y Coartem provocó un modesto aumento (como máximo del doble) en la exposición al artemetero, a la dihidroartemisinina y a la lumefantrina en sujetos adultos sanos. Dicho aumento de exposición a la combinación antipalúdica no se acompañó de un mayor número de efectos secundarios o de cambios en los parámetros electrocardiográficos. De acuerdo con este estudio, no se considera necesario adaptar la dosis de Coartem en los pacientes con paludismo por *Plasmodium falciparum* cuando Coartem se administre con ketoconazol u otro inhibidor potente del CYP3A4. No obstante, Coartem debe usarse con cautela con fármacos que inhiban el CYP3A4, pues cabe la posibilidad de que aumente la concentración de lumefantrina, lo cual podría prolongar el intervalo QT. La administración de artemetero con jugo de pomelo (toronja) doblemente concentrado en sujetos adultos sanos hizo que la exposición sistémica al fármaco original aumentara aproximadamente el doble. Debe evitarse el jugo de pomelo (toronja) durante el tratamiento con Coartem.

Interacción con antirretrovíricos

Tanto el artemetero como la lumefantrina son metabolizados por el CYP3A4. Es sabido que los fármacos antirretrovíricos, como los inhibidores de la proteasa y los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa, tienen diferentes patrones de inhibición, inducción o competición por el CYP3A4. En un estudio clínico en voluntarios sanos, la administración de lopinavir/ritonavir redujo la exposición sistémica al artemetero y la dihidroartemisinina aproximadamente en un 40%, pero aumentó la exposición a la lumefantrina cerca de 2,3 veces; el efavirenz disminuyó la exposición al artemetero, la dihidroartemisinina y la lumefantrina aproximadamente un 50%, 45% y 20%, respectivamente. La exposición a lopinavir/ritonavir y al efavirenz no se vio afectada significativamente al administrar simultáneamente Coartem.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los estudios publicados de interacción clínica con tratamientos antirretrovíricos con nevirapina sugieren que el tratamiento concomitante podría reducir hasta en un 70% y 37% la exposición al artemetero y a la dihidroartemisinina, respectivamente, con o sin impacto en la exposición a la lumefantrina.

Coartem debe usarse con cautela en pacientes bajo tratamiento antirretrovírico, ya que la disminución de las concentraciones de artemetero, dihidroartemisinina o lumefantrina puede reducir la eficacia antipalúdica de Coartem y que las concentraciones elevadas de lumefantrina pueden prolongar el intervalo QT.

Interacción con inductores débiles o moderados del CYP3A4

Cuando Coartem se administra simultáneamente con inductores débiles o moderados del CYP3A4, puede producirse una disminución de la concentración de artemetero o de lumefantrina, así como una pérdida de la eficacia antipalúdica.

Interacciones que afectan el uso de otros fármacos por parte de Coartem

Interacción con fármacos metabolizados por formas del CYP450

Cuando Coartem se administra simultáneamente con sustratos del CYP3A4, puede reducir la concentración del sustrato y hacer que disminuya la eficacia de este. Los ensayos in vitro realizados con el artemetero en concentraciones terapéuticas no evidenciaron una inhibición significativa de las formas del citocromo P450, pero se ha señalado que el artemetero y la dihidroartemisinina ejercían un leve efecto inductor sobre la actividad de los citocromos (CYP2C19, CYP2B6 y CYP3A4). Aunque los cambios fueron generalmente de poca magnitud y no deberían representar un problema para la población general de pacientes, es posible que la inducción del CYP3A4 altere los efectos terapéuticos de los medicamentos metabolizados principalmente por esta isoenzima.

Interacción con anticonceptivos hormonales

El artemetero, la dihidroartemisinina y la lumefantrina no inducen el metabolismo del etinilestradiol ni del levonorgestrel in vitro. No obstante, se ha señalado que el artemetero induce débilmente la actividad de los citocromos CYP2C19, CYP2B6 y CYP3A en el ser humano. Así pues, Coartem podría teóricamente reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Se debe

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aconsejar a las pacientes tratadas con anticonceptivos orales, parches transdérmicos u otros anticonceptivos hormonales sistémicos que usen adicionalmente un método anticonceptivo no hormonal.

Interacciones con alimentos sólidos y líquidos

Coartem debe tomarse con alimentos sólidos y líquidos de gran contenido graso, como la leche, ya que así aumenta la absorción del artemetero y la lumefantrina.

Se evitará el jugo de pomelo (toronja) durante el tratamiento con Coartem.

3.4.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.4.2.1 PRALUENT® 150MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE PRALUENT® 75MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20097020 / 20117604

Radicado :

20181210998 / 20191082327

20181211001 / 20191081981

Fecha : 03/05/2019

Interesado : Sanofi-Aventis De Colombia S.A

Composición:

Cada mL de solución inyectable contiene 150mg de Alirocumab

Cada mL de solución inyectable contiene 75mg de Alirocumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Praluent® está indicado como terapia complementaria a la dieta en pacientes adultos con: hipercolesterolemia familiar heterocigota y enfermedad cardiovascular aterosclerótica manifiesta (ecvas manifiesta) quienes se encuentran en tratamiento con las dosis máximas toleradas de estatinas (como monoterapia o en combinación con otras terapias modificadoras de lípidos) y que no han alcanzado las metas de colesterol ldl, o son intolerantes a las estatinas o para quienes las estatinas están

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



contraindicadas. El efecto de praluent no ha sido establecido en la morbimortalidad cardiovascular.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alirocumab o a cualquiera de los excipientes.

Para contraindicaciones relacionadas con el uso concomitante de estatinas u otra terapia modificadora de lípidos (TML), consulte su respectiva información prescriptiva vigente.

Precauciones: se han reportado reacciones alérgicas generales, incluyendo prurito, así como reacciones alérgicas raras y a veces serias, como hipersensibilidad, eczema numular, urticaria y vasculitis por hipersensibilidad en estudios clínicos. Si se presentan signos o síntomas de reacciones alérgicas serias, se debe discontinuar el tratamiento con praluent® e iniciar el tratamiento sintomático apropiado.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019002266 y Auto No. 2019000885 respectivamente, emitido mediante Acta No. 18 de 2018, numeral 3.2.4.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Praluent versión CCDS V5 LRC + CCDS V6. Revisión Abril 2019
- Información para prescribir Praluent versión CCDS V5 LRC + CCDS V6. Revisión Abril 2019

Nuevas indicaciones:

Praluent® está indicado para:

- Disminuir los niveles de lípidos: principalmente C-LDL, C-Total, Lp no HDL y Lp (a).
- Reducir el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, angina inestable que requiere hospitalización) en adultos con enfermedad cardiovascular manifiesta.

Praluent® está indicado como terapia complementaria a la dieta en pacientes adultos con hipercolesterolemia o dislipidemia mixta y diagnóstico de:

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota.
- Enfermedad CardioVascular Aterosclerótica Manifiesta (ECVA Manifiesta*).

Quienes se encuentran en tratamiento con las dosis máximas toleradas de estatinas (como monoterapia o en combinación con otras terapias modificadoras de lípidos) o son intolerantes a las estatinas o para quienes las estatinas están contraindicadas y que no han alcanzado las metas de colesterol LDL propuestas para su nivel de riesgo CV.

* Síndrome coronario agudo, antecedentes de infarto de miocardio, angina estable o inestable, revascularización coronaria u otra, accidente cerebrovascular isquémico, Accidente Isquémico Transitorio (AIT) o enfermedad arterial periférica que se presuma de origen aterosclerótico.

Nuevas reacciones adversas:

La siguiente clasificación de frecuencia del CIOMS es utilizada:

Muy frecuente $\geq 10\%$; Frecuente ≥ 1 y $< 10\%$; Poco Frecuente $\geq 0,1$ y $< 1\%$;

Rara $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; Muy rara $< 0,01\%$; No conocida (la frecuencia no puede estimarse por los datos disponibles).

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición de 3340 pacientes (3451 pacientes-año de exposición), la mayoría con riesgo cardiovascular alto o muy alto a alirocumab, tratados con alirocumab a una dosis de 75 y/o 150 mg, administrada por vía subcutánea una vez cada 2 semanas (C/2Sem), para una duración de tratamiento de hasta 18 meses (incluyendo 2408 pacientes expuestos alirocumab durante al menos 52 semanas y 639 pacientes expuestos al alirocumab durante al menos 76 semanas). Los datos de seguridad se basan en los resultados consolidados de nueve estudios controlados con placebo (cuatro estudios de fase 2 y cinco de fase 3, todos en pacientes en tratamiento de base con estatinas) y cinco estudios de fase 3 controlados con ezetimibe (tres estudios en pacientes en tratamiento de base con estatinas).

En diez ensayos controlados fase 3, que incluyeron pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1\%$ de los pacientes tratados con Praluent®) fueron reacciones locales en el sitio de la inyección, síntomas de influenza y prurito.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la discontinuación del tratamiento en pacientes tratados con Praluent® fueron reacciones locales en el sitio de la inyección.

El perfil de seguridad de Praluent® en el estudio ODYSSEY OUTCOMES (un estudio de desenlaces cardiovasculares a largo plazo) fue consistente con el perfil de seguridad general descrito en los ensayos controlados de fase 3.

No se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad entre las dos dosis de Praluent® (75 mg C/2Sem y 150 mg C/2Sem) utilizadas en el programa de estudios fase 3.

En estudios controlados fase 3 en hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta, 1158 pacientes (34,7%) tratados con Praluent® tenían ≥ 65 años de edad y 241 pacientes (7,2%) tratados con Praluent® tenían ≥ 75 años de edad. En el estudio de desenlaces cardiovasculares, 2505 pacientes tratados con PRALUENT tenían ≥65 años de edad y 493 pacientes tratados con PRALUENT tenían ≥75 años de edad. No hubo diferencias significativas observadas en la seguridad y eficacia con el aumento de la edad.

Lista tabulada de reacciones adversas:

La Tabla 1 lista las reacciones adversas reportadas en un análisis conjunto de los datos de los ensayos controlados de fase 3 agrupados y de los resultados del estudio ODYSSEY OUTCOMES. Las frecuencias para todos los eventos se calcularon en función de su incidencia en los datos agrupados de los ensayos clínicos de fase 3:

Tabla 1 - Reacciones Adversas reportadas con Praluent® los datos agrupados de los estudios controlados fase 3 y el estudio ODYSSEY OUTCOMES

Clasificación por sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro	Muy raro
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>				Hipersensibilidad Vasculitis por hipersensibilidad	
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Influenza			



<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		Reacciones en la zona de inyección*			
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Prurito		Urticaria Eczema numular	
<i>Trastornos del sistema respiratorio, torácico y mediastínico</i>		Signos y síntomas en el tracto respiratorio superior**			

* Incluyendo eritema/enrojecimiento, edema, dolor, hematoma

** Dolor principalmente orofaríngeo, rinorrea, estornudos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones locales en el sitio de la inyección:

Las reacciones locales en el sitio de la inyección, incluyendo eritema/enrojecimiento, edema, dolor y hematoma, se reportaron en el 6,1% de los pacientes tratados con alirocumab vs. 4,1% en el grupo de control. La mayoría de las reacciones en el sitio de la inyección fueron transitorias y de intensidad leve. La tasa de discontinuación debido a las reacciones locales en el sitio de la inyección fue comparable entre los dos grupos (0,2% para alirocumab vs. 0,3% para el control). En el estudio de desenlaces cardiovasculares (ODYSSEY OUTCOMES), las reacciones en el sitio de inyección también ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes tratados con alirocumab que en pacientes tratados con placebo (3.8% alirocumab, 2.1% placebo).

Reacciones alérgicas generales

Las reacciones alérgicas generales se reportaron con más frecuencia en el grupo de alirocumab que en el grupo control, principalmente debido a una diferencia en la incidencia del prurito. Los casos observados de prurito fueron típicamente leves y transitorios. Además, se han reportado reacciones alérgicas raras y a veces serias, como hipersensibilidad, eczema numular, urticaria y vasculitis por hipersensibilidad en los estudios clínicos controlados. (Consulte la sección 6). En el estudio de desenlaces cardiovasculares (ODYSSEY OUTCOMES), las reacciones alérgicas generales fueron similares en pacientes tratados con alirocumab y en pacientes tratados con placebo (7,9% alirocumab 7,8% placebo). No se observaron diferencias en la incidencia de prurito.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Estudio de dosificación cada 4 semanas

El perfil de seguridad en pacientes tratados con un régimen de dosificación de 300 mg una vez cada 4 semanas (mensualmente) fue similar al perfil de seguridad descrito para el programa de estudios clínicos con un régimen de dosificación de cada 2 semanas, excepto por una tasa más alta de reacciones locales en el sitio de inyección. Se reportaron reacciones locales en el sitio de inyección con una frecuencia de 16.6% en el brazo en el grupo con dosificación de 300mg una vez cada 4 semanas y del 7.9% en el grupo placebo. La tasa de interrupción por reacciones en el lugar de inyección fue del 0,7% en el tratamiento de 300 mg una vez cada 4 semanas en brazo y 0% en el grupo placebo.

Valores bajos de LDL-C

Aunque las consecuencias adversas de niveles muy bajos de LDL-C no se identificaron en ensayos con alirocumab, los efectos a largo plazo de niveles muy bajos de LDL-C son desconocidos. En estudios genéticos publicados, así como en ensayos clínicos y de observación con terapias hipolipemiantes, se ha asociado un mayor riesgo de aparición de diabetes con niveles más bajos de LDL-C.

Eventos cardiovasculares (CV)

En el análisis de los datos consolidados de estudios fase 3, los eventos CV emergentes del tratamiento confirmados por adjudicación, (muerte por cardiopatía coronaria (MCC), infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, angina inestable que necesitó hospitalización, hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva y revascularización), se reportaron en 110 (3,5%) pacientes en el grupo de alirocumab y 53 (3,0%) pacientes en el grupo de control (placebo o control activo) con HR = 1,08 (IC 95%, 0,78 a 1,50).

Un estudio de evalúa el impacto de alirocumab sobre los desenlaces cardiovasculares está en curso, su criterio de evaluación primario está compuesto por eventos adversos cardiovasculares mayores adjudicados, es decir, muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y angina inestable que necesita hospitalización).

En un análisis interino post hoc del estudio LONG TERM, se observó una menor incidencia de eventos cardiovasculares mayores confirmados por adjudicación en el brazo de alirocumab en comparación con el grupo de placebo: 22 de 1550 pacientes

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(1,4%) en el brazo de alirocumab y 24 de 788 pacientes (3,0%) en el grupo de placebo; HR=0,46 (IC 95%, 0,26 a 0,82).

En un análisis pre-especificado de los datos consolidados de los estudios de fase 3, se reportaron eventos cardiovasculares mayores confirmados por adjudicación en 52 de 3182 pacientes (1,6%) en el grupo de alirocumab y 33 de 1792 pacientes (1,8%) en el grupo de control (placebo o control activo); HR=0,81 (IC 95%, 0,52 a 1,25).

Mortalidad por todas las causas

La mortalidad por todas las causas en los estudios de fase 3 fue de 0,6% (20 de 3182 pacientes) en el grupo de alirocumab y 0,9% (17 de 1792 pacientes) en el grupo de control. Las causas primarias de la muerte en la mayoría de estos pacientes fueron eventos CV.

Inmunogenicidad/Anticuerpos anti-medicamentos (ADA)

Al igual que todas las proteínas terapéuticas, Alirocumab tiene un potencial inmunogénico. En el estudio ODYSSEY OUTCOMES, se detectaron Anticuerpos Anti-medicamento (ADA) en un 5,5% de los pacientes tratados con alirocumab 75 mg y/o 150 mg cada 2 semanas después de iniciado el tratamiento en comparación con el 1,6% de los pacientes tratados con placebo, la mayoría de estas fueron respuestas transitorias. Se observaron respuestas persistentes de ADA en el 0,7% de los pacientes tratados con alirocumab y en el 0,4% de los pacientes tratados con placebo. Se observaron respuestas de anticuerpos neutralizantes (NAb) en el 0,5% de los pacientes tratados con alirocumab y en <0,1% de los pacientes tratados con placebo. Los títulos de anticuerpos antimedicamentos, incluidos los de anticuerpos neutralizantes (NAb), fueron bajos y no parecieron tener un impacto clínicamente significativo en la eficacia o seguridad de alirocumab, excepto por haberse presentado una mayor tasa de reacciones en el sitio de inyección en pacientes con ADA emergentes durante el tratamiento en comparación con pacientes con títulos negativos de ADA (7.5% vs 3.6%). Se desconocen las consecuencias a largo plazo del tratamiento continuo con alirocumab en pacientes con títulos positivos de ADA.

En un grupo de diez estudios controlados con placebo y pacientes tratados con alirocumab 75 mg y / o 150 mg Q2W, así como en otro un estudio clínico de pacientes tratados con alirocumab 75 mg Q2W o 300 mg cada 4 semanas (incluido algunos pacientes con ajuste de la dosis a 150 mg Q2W), la incidencia de detección de ADA y NAb fue similar a los resultados del estudio ODYSSEY OUTCOMES descrito anteriormente.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los datos de inmunogenicidad son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad del ensayo, así como de otros factores. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos en un estudio puede estar influenciada por varios factores, incluyendo manejo de muestras, programa de colección de muestras, medicaciones concomitantes y enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos AAD con la incidencia de ADA contra otros productos puede ser engañosa.

Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han notificado durante el uso posterior a la aprobación de Praluent®. Las reacciones adversas se derivan de reportes espontáneos y, por lo tanto, la frecuencia es "desconocida" (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración
Sensación parecida a la gripe.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 18 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.4.2, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la modificación de las indicaciones puesto que la información allegada no desvirtúa el concepto de la Sala en el sentido de que la disminución del riesgo cardiovascular y de mortalidad es una consecuencia del adecuado tratamiento integral del paciente con hiperlipidemia y otros riesgos asociados.

La Sala considera que en indicaciones se identifican los pacientes que se pueden beneficiar de un tratamiento, por tanto, no es un lugar adecuado para hacer mención a los efectos terapéuticos, especialmente cuando se hace referencia a disminución de la mortalidad. Adicionalmente, hacer solo mención a un beneficio clínico sin mencionar la magnitud de este beneficio y sin mencionar los riesgos y sus magnitudes, induce a una interpretación equivocada de los beneficios y riesgos de utilizar una intervención farmacológica. La Sala considera que el lugar para colocar los beneficios y riesgos con sus respectivas magnitudes es el ítem de estudios clínicos.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.4.2.2 DARZALEX 20 MG/ML

Expediente : 20101895
Radicado : 20191080090
Fecha : 30/04/2019
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:
Cada mL contiene 20mg de Daratumumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Nuevas indicaciones:

En combinación con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Contraindicaciones:

Nueva contraindicación

Pacientes con antecedente de hipersensibilidad severa a daratumumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones relacionadas con la infusión:

Se reportaron reacciones relacionadas con la infusión en aproximadamente la mitad de todos los pacientes tratados con darzalex. Monitoree a dichos pacientes durante toda la infusión y el periodo posterior a la infusión.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 (rbc) y esto puede resultar en una prueba indirecta positiva de coombs. La prueba indirecta positiva de coombs mediada por daratumumab puede persistir durante hasta 6 meses después de la última infusión de daratumumab. Debe reconocerse que daratumumab unido a los rbc puede enmascarar la detección de anticuerpos de antígenos menores en el suero del paciente. La determinación de abo y el tipo de rh sanguíneo de un paciente no resulta impactada.

En el caso de una transfusión planificada, notifique a los centros de transfusiones sanguíneas de esta interferencia con análisis serológicos.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/ grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de interacciones
- Inserto Versión FEBRERO 2019
- Información para prescribir Versión FEBRERO 2019

Nuevas indicaciones:

Darzalex™ está indicado:

- En combinación con lenalidomida y dexametasona o con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Nueva dosificación:

Vía intravenosa

Darzalex™ debe ser administrado por un profesional de la salud, con acceso inmediato a equipos de emergencia y soporte médico adecuado para manejar las reacciones relacionadas con la infusión (RRI) si estas ocurrieran.

Se deben administrar medicamentos previos y posteriores a la infusión.

Dosificación – Adultos (≥18 años)

Dosis recomendada

El esquema de dosificación de Darzalex™ en la Tabla 1 es para la terapia de combinación con regímenes de ciclos de 4 semanas (por ejemplo, lenalidomida, pomalidomida) y para la monoterapia como se indica a continuación:

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Terapia de combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- Terapia de combinación con lenalidomida o pomalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.
- Monoterapia para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

La dosis recomendada es 16 mg/kg de peso corporal de Darzalex™ administrada como una infusión intravenosa según el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 4):

Tabla 1: Esquema de dosificación de Darzalex™ para la monoterapia y en combinación con regímenes de dosificación de ciclos de 4 semanas

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 8	Semanalmente (8 dosis en total)
Semanas 9 a 24 ^a	Cada dos semanas (8 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 9

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

El esquema de dosificación de Darzalex™ en la Tabla 2 es para la terapia de combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (regímenes de ciclos de 6 semanas) para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos:

La dosis recomendada es 16 mg/kg de peso corporal de Darzalex™ administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 4).



Tabla 2: Esquema de dosificación de Darzalex™ en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona ([VMP]; régimen de dosificación de ciclos de 6 semanas)

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 8	Semanalmente (8 dosis en total)
Semanas 9 a 24 ^a	Cada dos semanas (8 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 9

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

Bortezomib se administra dos veces a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante el primer ciclo de 6 semanas, seguido de una vez a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante ocho ciclos más de 6 semanas. Para información sobre la dosis de VMP y el esquema de dosificación cuando se administra con Darzalex™, ver sección Estudios clínicos.

El esquema de dosificación de Darzalex™ en la Tabla 3 es para la terapia de combinación con regímenes de ciclos de 3 semanas (por ejemplo, bortezomib) para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

La dosis recomendada es 16 mg/kg de peso corporal de Darzalex™ administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 4):

Tabla 3: Esquema de dosificación para Darzalex™ con regímenes de dosificación de ciclos de 3 semanas

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 9	Semanalmente (9 dosis en total)
Semanas 10 a 24 ^a	Cada tres semanas (5 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 3 semanas se administra en la semana 10

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

Dosis faltante(s)

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se omite una dosis planificada de Darzalex™, administrar la dosis tan pronto como sea posible y ajustar el esquema de dosificación consecuentemente, manteniendo el intervalo del tratamiento.

Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Darzalex™. Puede ser necesario retrasar la dosis para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas en el caso de toxicidad hematológica. Para información relativa a los medicamentos que se administran en combinación con Darzalex™, consultar la información para prescribir del fabricante.

Medicamentos concomitantes recomendados

Medicamentos previos a la infusión

Administrar los siguientes medicamentos previos a la infusión para reducir el riesgo de RRI a todos los pacientes 1-3 horas antes de cada infusión de Darzalex™:

- Corticosteroide (de acción prolongada o acción intermedia)
Monoterapia:

Metilprednisolona 100 mg, o equivalente, administrada por vía intravenosa. Después de la segunda infusión, puede reducirse la dosis del corticosteroide (metilprednisolona 60 mg oral o intravenosa).

Terapia de combinación:

Administrar 20 mg de dexametasona (o equivalente) antes de cada infusión de Darzalex™. Cuando la dexametasona es el corticosteroide específico del régimen base, la dosis del tratamiento con dexametasona servirá como premedicación en los días de infusión de Darzalex™.

La dexametasona se administra por vía intravenosa antes de la primera infusión de Darzalex™ y puede considerarse la administración oral antes de las infusiones subsecuentes. No se deben tomar corticosteroides específicos adicionales del régimen base (por ejemplo, prednisona) en los días de infusión de Darzalex™ cuando los pacientes hayan recibido dexametasona como una premedicación.

- Antipiréticos (650 a 1000 mg de paracetamol/acetaminofén oral).
- Antihistamínico (25 a 50 mg de difenhidramina oral o intravenosa o

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



equivalente).

Medicamentos posteriores a la infusión

Administrar el medicamento después de la infusión para reducir el riesgo de reacciones retardadas relacionadas con la infusión, de la siguiente manera:

Monoterapia:

Administrar el corticosteroide oral (20 mg de metilprednisolona o dosis equivalente de un corticosteroide de acción intermedia o acción prolongada de acuerdo con los estándares locales) en cada uno de los 2 días después de todas las infusiones de Darzalex™ (comenzando el día después de la infusión).

Terapia de combinación:

Considerar la administración de metilprednisolona oral a dosis baja (≤ 20 mg) o equivalente el día después de la infusión de Darzalex™.

Sin embargo, si se administra un corticosteroide específico del régimen base (por ejemplo, dexametasona, prednisona) el día después de la infusión de Darzalex™, puede no ser necesario medicamentos adicionales después de la infusión.

Adicionalmente, para los pacientes con un antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, considerar el uso de medicamentos posteriores a la infusión incluyendo broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticosteroides inhalados. Después de las primeras cuatro infusiones, si el paciente no experimenta RRI's importantes, estos medicamentos inhalados posteriores a la infusión pueden ser discontinuados a discreción del médico.

Profilaxis para la reactivación del virus herpes zóster

Se debe considerar profilaxis antiviral para la prevención de la reactivación del virus herpes zóster.

Poblaciones especiales

Población pediátrica (de 17 años de edad y menores)

La seguridad y la eficacia de Darzalex™ no han sido establecidas en los pacientes pediátricos.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ancianos (de 65 años de edad y mayores)

No se observaron diferencias generales en la seguridad o en la efectividad entre los pacientes ancianos y los más jóvenes.

No se consideran necesarios ajustes en las dosis (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia renal. Basado en los análisis farmacocinéticos (PK) poblacionales, no es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia hepática. Es improbable que los cambios en la función hepática tengan algún efecto en la eliminación de daratumumab ya que las moléculas de la IgG1 tales como daratumumab no son metabolizadas a través de las vías hepáticas. Basado en los análisis PK de la población, no es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia hepática.

Administración

Darzalex™ es administrado como una infusión intravenosa después de la dilución con cloruro de sodio al 0.9%. Para las instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración, ver sección Instrucciones de uso y manipulación y eliminación.

Después de la dilución, la infusión de Darzalex™ se debe administrar por vía intravenosa a una velocidad de infusión inicial apropiada, descrita en la Tabla 4 a continuación. El incremento escalonado de la velocidad de la infusión se debe considerar solamente en ausencia de las reacciones a la infusión.

Para facilitar la administración, la primera dosis prescrita de 16 mg/kg en la semana 1 se puede dividir en dos días consecutivos, es decir, 8 mg/kg en el día 1 y 2, respectivamente; ver a continuación la tabla.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 4: Velocidad de infusión para la administración de Darzalex™ (16 mg/kg)

	Volumen de dilución	Velocidad inicial (primera hora)	Incremento de la velocidad	Velocidad máxima
Infusión en la semana 1				
<i>Opción 1 (infusión de dosis única)</i>				
Día 1 de la semana 1 (16 mg/kg)	1000 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
<i>Opción 2 (infusión de dosis dividida)</i>				
Día 1 de la semana 1 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Día 2 de la semana 1 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Infusión en la semana 2 (16 mg/kg)^a	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Infusiones subsecuentes^b (semana 3 en adelante, 16 mg/kg)	500 mL	100 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora

- ^a Considerar incrementos escalonados de la velocidad de infusión solamente en la ausencia de reacciones a la infusión
- ^b Un volumen de dilución de 500 mL para la dosis de 16 mg/kg solamente se debe usar si no se presentaron reacciones a la infusión en la semana previa. De lo contrario, usar un volumen de dilución de 1000 mL
- ^c Usar una velocidad inicial modificada (100 mL/hora) para las infusiones subsiguientes (es decir, de la semana 3 en adelante) solamente si no se presentaron reacciones a la infusión durante la infusión previa. De lo contrario, continuar con las instrucciones de uso indicadas en la tabla para la velocidad de infusión en la semana 2.

Manejo de las reacciones relacionadas con la infusión

Administrar los medicamentos previos a la infusión para reducir el riesgo de RRI antes del tratamiento con Darzalex™.

Para las RRI de cualquier grado/severidad, interrumpir inmediatamente la infusión de Darzalex™ y manejar los síntomas.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El manejo de las RRI puede requerir además la reducción de la velocidad de infusión, o la discontinuación del tratamiento de Darzalex™ como se describe a continuación.

- Grado 1-2 (leve a moderado): Una vez resueltos los síntomas de la reacción, reanudar la infusión a no más de la mitad de la velocidad a la cual ocurrió la RRI. Si el paciente no experimenta ningún síntoma adicional de RRI, el escalamiento de la velocidad de infusión puede reanudarse en incrementos e intervalos según sea clínicamente apropiado hasta una velocidad máxima de 200 mL/hora (Tabla 4).
- Grado 3 (severo): Una vez resueltos los síntomas de la reacción, considerar reiniciar la infusión a no más de la mitad de la velocidad a la cual ocurrió la reacción. Si el paciente no experimenta síntomas adicionales, reanudar el escalamiento de la velocidad de infusión en incrementos e intervalos según sea apropiado (Tabla 4). Repetir el procedimiento anterior en el caso de recurrencia de síntomas de Grado 3. Discontinuar Darzalex™ de manera permanente cuando se presente por tercera vez una reacción a la infusión de Grado 3 o mayor.

Grado 4 (potencialmente fatal): Descontinúe de manera permanente el tratamiento con Darzalex™

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones

Reacciones relacionadas con la infusión

Darzalex™ puede causar reacciones graves relacionadas con la infusión, incluyendo reacciones anafilácticas.

Monitorear a los pacientes durante el periodo posterior a la infusión.

En estudios clínicos, se reportaron RRI en aproximadamente la mitad de todos los pacientes tratados con Darzalex™.

La mayoría de las RRI ocurrieron en la primera infusión y fueron de Grado 1-2. Cuatro por ciento de los pacientes tuvo una RRI en más de una infusión. Se han presentado reacciones severas, incluyendo broncoespasmo, hipoxia, disnea e hipertensión, edema laríngeo y edema pulmonar. Los signos y síntomas pueden incluir síntomas respiratorios, tales como congestión nasal, tos, irritación de garganta, así como escalofríos, vómito y náusea. Los síntomas menos comunes fueron

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sibilancia, rinitis alérgica, pirexia, malestar en el pecho, prurito e hipotensión. Mediar previamente a los pacientes con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides para reducir el riesgo de RRI antes del tratamiento con Darzalex™. Interrumpir la infusión de Darzalex™ por las RRI de cualquier severidad e instituir manejo médico/tratamiento de soporte según sea necesario. Para pacientes con reacciones de Grado 1, 2 o 3 reducir la velocidad de la infusión al reiniciar la infusión. Si ocurre una reacción anafiláctica o RRI que pone en riesgo la vida (Grado 4), discontinuar permanentemente la administración de Darzalex™ e instituir el cuidado de emergencia apropiado.

Para reducir el riesgo de las RRI retrasadas, administrar corticosteroides orales a todos los pacientes después de todas las infusiones de Darzalex™. Adicionalmente, considerar 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 enfermedad pulmonar obstructiva crónica para manejar las complicaciones respiratorias si éstas ocurren.

Neutropenia/Trombocitopenia

Darzalex™ puede incrementar la neutropenia y la trombocitopenia inducidas por la terapia base.

Monitorear el recuento de células sanguíneas completos periódicamente durante el tratamiento de acuerdo con la información de prescripción del fabricante para las terapias base. Monitorear a los pacientes con neutropenia por signos de infección. Puede ser necesario retrasar la dosis de Darzalex™ para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas. No se recomienda reducir la dosis de Darzalex™. Considerar cuidados de soporte con transfusiones y factores de crecimiento.

Interferencia con la prueba de antiglobulina indirecta (Prueba de Coombs indirecta)

Daratumumab se une a CD38 encontrada en niveles bajos en los glóbulos rojos y puede dar un resultado positivo en la prueba de Coombs indirecta. La prueba de Coombs indirecta positiva mediada por daratumumab puede persistir hasta por 6 meses después de la última infusión de daratumumab. Debe reconocerse que daratumumab unido a los glóbulos rojos puede enmascarar la detección de anticuerpos a antígenos menores en el suero del paciente. La determinación de ABO y el tipo de Rh sanguíneo de un paciente no está impactada.

Antes de iniciar el tratamiento con Darzalex™ se debe tipificar y cribar a los pacientes.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el caso de una transfusión planificada, notificar a los centros de transfusiones sanguíneas de esta interferencia con la prueba de antiglobulina indirecta. Si se requiere una transfusión de emergencia, se pueden administrar glóbulos rojos compatibles ABO/RhD sin pruebas cruzadas, de acuerdo a las prácticas locales del banco de sangre.

Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

La reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), en algunos casos mortal, ha sido reportada en pacientes tratados con Darzalex™. El tamizaje del VHB debe realizarse en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Darzalex™.

En los pacientes con evidencia de serología positiva del VHB, monitorear los signos clínicos y de laboratorio de reactivación del VHB durante el tratamiento con Darzalex™ y al menos seis meses después de culminar el tratamiento con Darzalex™. Manejar a los pacientes de acuerdo con las pautas clínicas actuales. Considerar consultar a un experto en la enfermedad de la hepatitis según lo indicado clínicamente.

En los pacientes que desarrollan una reactivación del VHB mientras están recibiendo Darzalex™, suspender el tratamiento con Darzalex™ y cualquier esteroide concomitante, la quimioterapia e instituir el tratamiento adecuado. La reanudación del tratamiento con Darzalex™ en pacientes cuya reactivación del VHB esté adecuadamente controlada debe discutirse con médicos expertos en el manejo del VHB.

Nuevas reacciones adversas:

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

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a Darzalex™ (16 mg/kg) en 2066 pacientes con mieloma múltiple, incluyendo 1910 pacientes que recibieron Darzalex™ en combinación con regímenes base y 156 pacientes que

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recibieron Darzalex™ como monoterapia.

Mieloma múltiple diagnosticado recientemente

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona (DRd)

Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a Darzalex™ durante una mediana de duración del tratamiento de 25.3 meses (intervalo: 0.1 a 40.44 meses) para el grupo de grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) y una mediana de duración del tratamiento de 21.3 meses (intervalo: 0.03 a 40.64 meses) para el grupo de lenalidomida-dexametasona (Rd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3008). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones a la infusión, diarrea, estreñimiento, náusea, edema periférico, fatiga, dolor de espalda, astenia, pirexia, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, neumonía, disminución del apetito, espasmos musculares, neuropatía sensorial periférica, disnea y tos. Las reacciones adversas graves con una incidencia 2% mayor en el grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd fueron deshidratación (2% para DRd frente a < 1% para Rd), bronquitis (4% para DRd frente a 2% para Rd) y neumonía (15% para DRd frente a 8% para Rd).

Tabla 5. Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3008*

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos	DRd (N=364)			Rd (N=365)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones adversas						
Reacciones de infusión ^a	41	2	<1	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	57	7	0	46	4	0
Estreñimiento	41	1	<1	36	<1	0
Náusea	32	1	0	23	1	0
Vómito	17	1	0	12	<1	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Edema periférico ^b	41	2	0	33	1	0
Fatiga	40	8	0	28	4	0
Dolor de espalda	34	3	<1	26	3	<1
Astenia	32	4	0	25	3	<1
Pirexia	23	2	0	18	2	0
Escalofríos	13	0	0	2	0	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^c	52	2	<1	36	2	<1
Bronquitis ^d	29	3	0	21	1	0
Neumonía ^e	26	14	1	14	7	1
Infección del tracto urinario	18	2	0	10	2	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición						
Disminución del apetito	22	1	0	15	<1	<1
Hiperglucemia	14	6	1	8	3	1
Hipocalcemia	14	1	<1	9	1	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						
Espasmos musculares	29	1	0	22	1	0
Trastornos del sistema nervioso						

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neuropatía sensorial periférica	24	1	0	15	0	0
Dolor de cabeza	19	1	0	11	0	0
Parestesia	16	0	0	8	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Disnea ^f	32	3	<1	20	1	0
Tos ^g	30	<1	0	18	0	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión ^h	13	6	<1	7	4	0

Clave: D=daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión; ver la sección **Reacciones a la infusión a continuación.**

^b Edema generalizado, edema gravitacional, edema, edema periférico, hinchazón periférica.

^c Sinusitis aguda, rinitis bacteriana, laringitis, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección por virus sincitial respiratorio, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

^d Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral, bronquiolitis por virus sincicial respiratorio, traqueobronquitis.

^e Neumonía atípica, aspergilosis broncopulmonar, infección pulmonar, infección por *pneumocystis jirovecii*, neumonía por *pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía neumocócica, neumonía viral, micosis pulmonar.

^f Disnea, disnea de esfuerzo.

^g Tos, tos productiva.

^h Incremento de la presión arterial, hipertensión.

*Nota: Las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y con al menos una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DRd están en la lista.

Las toxicidades relacionadas con el análisis del laboratorio hematológico fueron excluidas y reportaron por separado en la siguiente tabla.

Tabla 6: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológico emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3008

	DRd (N=364) %			Rd (N=365) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	47	13	0	57	24	0
Trombocitopenia	67	6	3	58	7	4
Leucopenia	90	30	5	82	20	4
Neutropenia	91	39	17	77	28	11
Linfopenia	84	41	11	75	36	6

Clave: D=Daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

Tratamiento combinado con bortezomib, melfalán y prednisona

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la exposición a Darzalex™ durante una mediana de duración del tratamiento de 14.7 meses (intervalo: 0 a 25.8 meses) para el grupo de daratumumab, bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP) y una mediana de duración del tratamiento de 12 meses (intervalo: 0.1 a 14.9 meses) para el grupo de VMP en un estudio fase 3 controlado con activo (Estudio MMY3007). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones a la infusión, infección del tracto respiratorio superior y edema



periférico. Las reacciones adversas graves con al menos una incidencia mayor al 2% en el grupo de D-VMP en comparación con el grupo de VMP fueron neumonía (11% para D-VMP frente a 4% para VMP), infección del tracto respiratorio superior (5% para D-VMP frente a 1% para VMP) y edema pulmonar (2% para D-VMP frente a 0% para VMP).

Tabla 7: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3007*

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	D-VMP (N=346)			VMP (N=354)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de la infusión ^a	28	4	1	0	0	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Edema periférico ^b	21	1	< 1	14	1	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^b	48	5	0	28	3	0
Neumonía ^b	16	12	< 1	6	5	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^b	16	< 1	0	8	< 1	0
Disnea ^b	13	2	1	5	1	0
Edema pulmonar ^b	2	1	< 1	< 1	< 1	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión ^b	10	4	< 1	3	2	0

Clave: D=daratumumab, VMP=bortezomib-melfalán-prednisona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones a la infusión a continuación.

^b Indica el agrupamiento de los términos preferidos

*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de D-VMP. Adicionalmente, se describen las reacciones adversas graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo D-VMP en comparación con el grupo VMP. Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Tabla 8: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológico emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3007

	D-VMP (N=346) %			VMP (N=354) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	47	18	0	50	21	0
Trombocitopenia	88	27	11	88	26	16
Neutropenia	86	34	10	87	32	11
Linfopenia	85	46	12	83	44	9

Clave: D=Daratumumab, VMP=Bortezomib-melfalán-prednisona

Mieloma múltiple recidivante/refractario

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la exposición a Darzalex™ durante una mediana de duración del tratamiento de 13.1 meses (intervalo: 0 a 20.7 meses) para el grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) y una mediana de duración del tratamiento de 12.3 meses (intervalo: 0.2 a 20.1 meses) para el grupo de lenalidomida-dexametasona (Rd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3003). Las reacciones adversas más frecuentes fueron reacciones a la infusión, diarrea, náusea, fatiga, pirexia, infección de las vías respiratorias superiores, espasmos musculares, tos y disnea. Las reacciones adversas graves fueron neumonía, infección de las vías respiratorias superiores, influenza y pirexia. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 7% (n=19) de los pacientes en el grupo de DRd frente al 8% (n=22) en el grupo de Rd

Mieloma múltiple recidivante/refractario

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la exposición a Darzalex™ durante una mediana de duración del tratamiento de 13.1 meses (intervalo: 0 a 20.7 meses) para el grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) y una mediana de duración del tratamiento de 12.3 meses (intervalo: 0.2 a 20.1 meses) para el grupo de lenalidomida-dexametasona (Rd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3003). Las reacciones adversas más frecuentes fueron reacciones a la infusión, diarrea, náusea, fatiga, pirexia, infección de las vías respiratorias superiores, espasmos musculares, tos y disnea. Las reacciones adversas graves fueron neumonía, infección de las vías respiratorias superiores, influenza y pirexia. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 7% (n=19) de los pacientes en el grupo de DRd frente al 8% (n=22) en el grupo de Rd

Tabla 9: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3003*



Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DRd (N=283)			Rd (N=281)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	48	5	0	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	43	5	0	25	3	0
Náusea	24	1	0	14	0	0
Vómito	17	1	0	5	1	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración						
Fatiga	35	6	< 1	28	2	0
Pirexia	20	2	0	11	1	0
Infecciones e infestaciones						
Influenza	7	3	0	5	1	0
Neumonía ^b	19	10	2	15	7	2
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	65	6	< 1	51	4	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Espasmos musculares	26	1	0	19	2	0
Trastornos del sistema nervioso						
Dolor de cabeza	13	0	0	7	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^b	30	0	0	15	0	0
Disnea	21	3	< 1	12	1	0

Clave: D=daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones a la Infusión a continuación.

^b Indica el agrupamiento de los términos preferidos

* Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DRd. Adicionalmente, se describen los eventos adversos graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd.

Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 10: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológicos emergentes por el tratamiento

	Estudio MMY3003					
	DRd (N=283) %			Rd (N=281) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	52	13	0	57	19	0
Trombocitopenia	73	7	6	67	10	5
Neutropenia	92	36	17	87	32	8
Linfopenia	95	42	10	87	32	6

Clave: D=Daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.



Tratamiento en combinación con bortezumib y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 11 reflejan la exposición a Darzalex™ para una mediana de duración del tratamiento de 6.5 meses (intervalo: 0 a 14.8 meses) para el grupo de daratumumab-bortezumib-dexametasona (DVd) y una mediana de duración del tratamiento de 5.2 meses (intervalo: 0.2 a 8.0 meses) para el grupo de bortezumib-dexametasona (Vd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3004). Las reacciones adversas más frecuentes (>20%) fueron reacciones a la infusión, diarrea, edema periférico, infección de las vías respiratorias superiores, neuropatía sensorial periférica, tos y disnea. Las reacciones adversas graves incluyeron diarrea, infección de las vías respiratorias superiores y fibrilación atrial. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 7% (n=18) de los pacientes en el grupo de DVd frente al 9% (n=22) en el grupo de Vd.

Tabla 11: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3004*

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DVd (N=243)			Vd (N=237)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión^a	45	9	0	0	0	0
Trastornos cardiacos						
Fibrilación atrial	5	1	1	2	1	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	32	3	< 1	22	1	0
Vómito	11	0	0	4	0	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración						
Edema periférico ^b	22	1	0	13	0	0
Pirexia	16	1	0	11	1	0
Infecciones e infestaciones						
Infección de vías respiratorias superiores ^b	44	6	0	30	3	< 1
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía sensorial periférica	47	5	0	38	6	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^b	27	0	0	14	0	0
Disnea ^b	21	4	0	11	1	0

Clave: D=daratumumab, Vd=bortezumib-dexametasona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores relacionados con la infusión; ver la sección Reacciones a la infusión a continuación

^b Indica el agrupamiento de términos preferidos

*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 10% de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DVd. Adicionalmente, se describen los eventos adversos graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo de DVd en comparación con el grupo de Rd.

Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las anomalías de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento se describen en la siguiente tabla.

Tabla 12: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológicos emergentes por el tratamiento

	Estudio MMY3004					
	DVd (N=243) %			Vd (N=237) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	48	13	0	56	14	0
Trombocitopenia	90	28	19	85	22	13
Neutropenia	58	12	3	40	5	<1
Linfopenia	89	41	7	81	24	3

Clave: D=Daratumumab, Vd=bortezomib-dexametasona.

Tratamiento combinado con pomalidomida y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 13 reflejan la exposición a Darzalex™ y pomalidomida (DPd) para una mediana de duración del tratamiento de 6 meses (intervalo: 0.03 a 16.9 meses) en el Estudio MMY1001. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 13% de los pacientes.

Tabla 13: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY1001



Sistema de clasificación de órganos	Estudio MMY1001		
	DPd (N=103)		
Reacción adversa	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	50	4	0
Trastornos cardiacos			
Fibrilación atrial	7	1	0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	38	3	0
Náusea	30	0	0
Vómito	21	2	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración			
Fatiga	50	10	0
Edema periférico ^b	17	4	0
Pirexia	25	1	0
Infecciones e infestaciones			
Influenza	5	3	0
Neumonía ^b	15	8	2
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	50	4	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Espasmos musculares	26	1	0
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	17	0	0
Neuropatía sensorial periférica	8	2	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	43	1	0
Disnea ^b	33	6	1

Clave: D=Daratumumab, Pd=pomalidomida-dexametasona

^a Las reacciones a la infusión incluyen términos determinados por los investigadores relacionados con la infusión; ver la sección Reacciones a la Infusión a continuación

^b Indica un agrupamiento de los términos preferidos

Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento se describen en la siguiente tabla.

Tabla 14: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológicos emergentes por el tratamiento (Estudio MMY1001)

	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Anemia	57	30	0
Trombocitopenia	75	10	10
Neutropenia	95	36	46
Linfopenia	94	45	26

Clave: D=Daratumumab, Pd=pomalidomida-dexametasona.

Monoterapia

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Darzalex™ en tres estudios

Acta No. 12 de 2019 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



clínicos abiertos agrupados que incluyeron 156 pacientes con mieloma múltiple recidivante y refractario tratados con Darzalex™ a 16 mg/kg. La mediana de duración del tratamiento con Darzalex™ fue de 3.3 meses, siendo la duración máxima del tratamiento de 14.2 meses. Las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa de $\geq 10\%$ se presentan en la siguiente tabla. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia ($\geq 20\%$) fueron RRI, fatiga, náusea, dolor de espalda, anemia, neutropenia y trombocitopenia. Cuatro por ciento de los pacientes discontinuó el tratamiento con Darzalex™ debido a las reacciones adversas, ninguna de las cuales fue considerado relacionada con el fármaco.

Las frecuencias son definidas como muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y muy rara ($< 1/10000$).

Tabla 15: Reacciones adversas en pacientes con mieloma múltiple tratados con 16 mg/kg de Darzalex™

Sistema de clasificación de órganos	Reacción Adversa	Frecuencia (todos los Grados)	Incidencia (%)	
			Todos los Grados	Grado 3-4
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores	Muy Común	17	1*
	Nasofaringitis		12	0
	Neumonía **		10	6*
Trastornos de la sangre y del sistema	Anemia	Muy Común	25	17*
	Neutropenia		22	12



linfático Trastornos metabólicos y de la nutrición	Trombocitopenia		20	14
	Disminución del apetito	Muy Común	15	1*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Muy Común	14	0
	Náuseas Diarrea Estreñimiento	Muy Común	21 15 14	0 0 0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Muy Común	20	2*
	Artralgia		16	0
	Dolor en la extremidad		15	1*
	Dolor de pecho musculoesquelético		10	1*
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración	Fatiga	Muy Común	37	2*
	Pirexia		17	1*
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la infusión ***	Muy Común	51	4*

* Sin Grado 4

** Neumonía también incluye los términos neumonía estreptocócica y neumonía lobar.

*** Las reacciones relacionadas con la infusión incluyen, pero no están limitadas a los siguientes términos de reacciones adversas múltiples: congestión nasal, tos, escalofríos, rinitis alérgica, irritación de garganta, disnea, náusea (todas \geq 5%), broncoespasmo (2.6%), hipertensión (1.9%) e hipoxia (1.3%).

Reacciones relacionadas con la infusión

En estudios clínicos (monoterapia y tratamientos combinados; N=2066) la incidencia de las reacciones relacionadas con la infusión de cualquier Grado fue de 37% con la primera infusión (16 mg/kg, semana 1) de Darzalex™, de 2% con la infusión de la semana 2 y el 6% de forma acumulativa con las infusiones subsecuentes. Menos de 1% de los pacientes presentaron una reacción a la infusión Grado 3/4 en la semana 2 o con infusiones subsecuentes.

La mediana del tiempo para el comienzo de una reacción fue 1.5 horas (intervalo: 0 a 72.8 horas). La incidencia de modificaciones de la infusión debidas a reacciones fue de 36%. La mediana de duración de la infusión de 16 mg/kg para la 1ra, 2da e infusiones subsecuentes fue aproximadamente 7, 4 y 3 horas respectivamente.

Las reacciones severas relacionadas a la infusión incluyeron broncoespasmo, disnea, edema laríngeo, edema pulmonar, hipoxia e hipertensión. Otras reacciones adversas relacionadas con la infusión incluyeron congestión nasal, tos, escalofrío, irritación en garganta, vómito y náusea.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el estudio MMY1001, a los pacientes que recibieron el tratamiento en combinación con daratumumab (n=97) se les administró la primera dosis de 16 mg/kg de daratumumab en la semana 1, dividida en dos días, es decir, 8 mg/kg en el día 1 y 2 respectivamente. La incidencia de cualquier reacción relacionada con la infusión de cualquier grado fue 42%, 36% de los pacientes experimentaron reacciones relacionadas con la infusión en el día 1 de la semana 1; 4% en el día 2 de la semana 1, y 8% con las infusiones subsecuentes. La mediana del tiempo hasta la aparición de una reacción fue 1.8 horas (intervalo: 0.1 a 5.4 horas). La incidencia de interrupciones de infusión debido a las reacciones fue 30%. La mediana de las duraciones de las infusiones fue 4.2 horas en el día 1 de la semana 1, 4.2 horas en el día 2 de la semana 1 y de 3.4 horas en las infusiones subsecuentes.

Infecciones

En pacientes con terapia combinada con Darzalex™, se reportaron infecciones de Grado 3 o 4 como se describe a continuación:

Estudios de pacientes recidivantes/refractarios: DVd: 21%, Vd: 19%, DRd: 27%, Rd: 23%, DPd: 28%).

Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 23%, VMP: 15%, DRd: 32%, Rd: 23%).

La neumonía fue la infección severa (Grado 3 o 4) más comúnmente reportada de los estudios. En los estudios controlados con activo, las discontinuaciones del tratamiento debido a infecciones (1-4%) e infecciones fatales fueron poco frecuentes y equilibradas entre los regímenes conteniendo Darzalex™ y los grupos de control activo. Las infecciones fatales fueron principalmente debido a neumonía y sepsis.

Datos post-comercialización

Las reacciones adversas identificadas durante la experiencia post-comercialización con Darzalex™ se incluyeron en la Tabla 16. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo a la siguiente convención:

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy común	$\geq 1/10$
Común	$\geq 1/100$ a $<1/10$
Poco común	$\geq 1/1000$ a $<1/100$
Raro	$\geq 1/10000$ a $<1/1000$
Muy raro	$<1/10000$, incluyendo reportes aislados
Desconocido	La frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles.

En la Tabla 16, las reacciones adversas se describen por categoría de frecuencia a base a las tasas de reportes espontáneos.

Tabla 16: Reacciones adversas post-comercialización

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Categoría de frecuencia en base a la tasa de los reportes espontáneos
Trastornos del sistema inmune Reacciones anafilácticas	Raro
<u>Infecciones e infestaciones</u> <u>Reactivación del virus de la hepatitis B</u>	<u>Raro</u>

Nuevas interacciones

No se han realizado estudios de interacción fármaco-fármaco.

Evaluaciones de farmacocinética clínica de daratumumab en combinación con lenalidomida, pomalidomida, talidomida, bortezomib y dexametasona no indicaron interacción fármaco-fármaco clínicamente relevante entre daratumumab y estos medicamentos de moléculas pequeñas.

CONCEPTO: Analizada la información allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar las siguientes inquietudes: (1) Explicar cuáles fueron las razones para no utilizar como grupo comparador el esquema ya aprobado para el producto de la referencia con



bortezomib, melfalán y prednisona en la indicación solicitada. Esto sería de gran utilidad para establecer las diferencias entre los dos esquemas terapéuticos. (2) ¿Cómo evalúa el riesgo de sesgo derivado de ser un estudio abierto con una variable de desenlace como PFS. (3) ¿Cuál es la base para justificar que la PFS es una adecuada variable subrogada de sobrevida global en este grupo de pacientes? (4) Explicar por qué un aumento de eventos adversos no se manifiesta en diferencias en la variable calidad de vida. (5) ¿Cuáles serían las razones para no esperar datos más maduros del estudio, teniendo en consideración que hay tratamientos disponibles para la indicación propuesta?

3.4.2.3. KEYTRUDA® 100 MG

Expediente : 20085509
Radicado : 20181210474 / 20191078301
Fecha : 29/04/2019
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada vial por 4mL contiene 100mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Nuevas indicaciones:

Keytruda® (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Carcinoma de pulmón de células no pequeñas

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (nsclc, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan pd-l1 con un ?50% de puntuación de proporción de células tumorales (ppt), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de egfr o alk.

Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con nsclc no escamoso, metastásico, sin aberraciones genómicas tumorales de egfr o alk.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con nslc escamoso, metastásico.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con nslc avanzado, cuyos tumores expresan pd-l1 con un $\geq 1\%$ ppt, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de egfr o alk deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir keytruda.

Carcinoma urotelial

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron keytruda. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender keytruda y considerar la

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administración de corticoides. Después de mejorar a grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar keytruda si la reacción adversa permanece en grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de neumonitis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente keytruda en neumonitis severa (grado 3), con riesgo para la vida (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de colitis moderada (grado 2) o colitis severa (grado 3) y discontinuar permanentemente keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas.

Administrar corticoides para eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de nefritis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente keytruda en caso de nefritis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender keytruda en caso de hipofisitis moderada (grado 2), interrumpir o suspender keytruda en caso de hipofisitis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintómicamente. Interrumpir o suspender keytruda en caso de hipertiroidismo severo (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se puede considerar la continuación de keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4) que mejoran a grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente keytruda y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de stevens-johnson (sjs) y necrólisis epidérmica tóxica (ten), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con keytruda. Para signos o síntomas de sjs o ten, interrumpir keytruda y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma sjs o ten, discontinuar permanentemente keytruda.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con keytruda en keynote-001, keynote-002, keynote-006 y keynote-010: uveítis, miositis, síndrome de guillain-barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico. En otros estudios clínicos con keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con keytruda.

El tratamiento con keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad aguda del injerto contra huesped (gvhd, por sus siglas en inglés), incluyendo gvhd fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (hsct por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado gvhd después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de gvhd luego del tratamiento con keytruda. Considere el beneficio del tratamiento con keytruda vs el riesgo del posible gvhd en pacientes con una historia de hsct alogénica.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando keytruda se agrega a un análogo de talidomida y dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de keytruda a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de pd-1 o pd-l1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de pd-1 o pd-l1 en combinación con un análogo de la talidomida más dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben keytruda en keynote-001, keynote-002, keynote-006 y keynote-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019002643 emitido mediante Acta No. 18 de 2018, numeral 3.2.4.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión 102018
- Información para prescribir Versión 102018

Nuevas indicaciones:

Melanoma

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Keytruda está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso, metastásico.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Keytruda.

Carcinoma Urotelial

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Nueva dosificación:

General

Selección de Pacientes

Para el tratamiento como agente único de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Los pacientes para tratamiento de NSCLC avanzado con Keytruda, deben ser seleccionados de acuerdo a la presencia de expresión positiva de PD-L1

Dosis Recomendada

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de Keytruda es 200 mg administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Al administrar Keytruda como parte de una combinación con quimioterapia, Keytruda debe administrarse primero. Ver también la información para prescribir de los agentes de quimioterapia administrados en combinación.

Los pacientes deben ser tratados con Keytruda hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Para el tratamiento adyuvante del melanoma, Keytruda debe administrarse hasta por un año o hasta la recaída de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Modificaciones de la dosis

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmuno-mediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Endocrinopatías inmuno-mediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de Keytruda.
Hepatitis inmuno-mediada	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces LSN o bilirrubina total >3 veces LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa $\geq 50\%$ con relación a su valor basal y dura ≥ 1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmuno-mediadas o síndrome de Stevens- Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0- 1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmuno-mediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Miocarditis grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4), encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré.	Descontinuar Permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar Permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar Permanentemente

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con la Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grado 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de Keytruda, entonces Keytruda debe descontinuarse permanentemente.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Equilibrar el vial de Keytruda a temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, el vial del líquido puede estar fuera de refrigeración (temperatura de 25°C o menos) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar materias particuladas y decoloración antes de la administración. Keytruda es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de Keytruda y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida mediante inversión suave.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El medicamento diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de la solución de Keytruda se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de Keytruda también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de Keytruda hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlas.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando una línea de infusión de baja unión a proteínas 0.2 a 5 μ m, estéril, no pirogénica o adicionando un filtro.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

Todavía no se ha establecido la seguridad, ni la eficacia de Keytruda en menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No fue necesario ningún ajuste de dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

No es necesario hacer ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Keytruda no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Insuficiencia Hepática

No es necesario hacer ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Keytruda no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron Keytruda. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan mas de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender Keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron Keytruda [ver Reacciones Adversas (7.1)]. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para Grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y descontinuar permanentemente Keytruda en neumonitis severa (Grado 3), con riesgo para la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis severa (Grado 3) y descontinuar permanentemente Keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de nefritis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4). Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender Keytruda en caso de hipofisitis moderada (Grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipofisitis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender Keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben Keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintómicamente. Interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipertiroidismo severo (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se puede considerar la continuación de Keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con Keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente Keytruda y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con Keytruda. Para signos o síntomas de SJS o TEN, interrumpir Keytruda y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente Keytruda.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con Keytruda en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico/ miastenia gravis (incluyendo exacerbación). En otros estudios clínicos con Keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con Keytruda. El tratamiento con Keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad Aguda del injerto contra huesped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con Keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con Keytruda. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando Keytruda se agrega a un análogo de Talidomida y Dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de Keytruda a un análogo de la Talidomida más Dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la Talidomida más Dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben Keytruda en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo Keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en los Ensayos Clínicos

La seguridad de Keytruda fue evaluada en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La duración promedio del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. Keytruda fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportado hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron Keytruda. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron Keytruda.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 2: Reacciones Adversas Mediadas Inmunológicamente

Reacción Adversa	Keytruda 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis*	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

* En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con Keytruda 200 mg en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a discontinuación de Keytruda en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis fue resuelta en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de Keytruda en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) suspendió Keytruda debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de Keytruda en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a discontinuación de Keytruda en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de Keytruda en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de Keytruda en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con Keytruda y con Mayor Incidencia que en el Brazo tratado con Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

Eventos Adversos	Keytruda 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con Keytruda y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Quimioterapia (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)



Eventos Adversos	Keytruda 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor Abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Sarpullido	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hiponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	15	1	10	1

*De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron Keytruda a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia fue reportada como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar con todas las dosis y también fue similar entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

Melanoma Resecado

Entre los 1019 pacientes con melanoma resecado inscritos en KEYNOTE-054, las reacciones adversas fueron generalmente similares a las que ocurren en pacientes con melanoma no resecable o metastásico o NSCLC.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Terapia Combinada

La tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con Keytruda, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron Keytruda en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurren en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 5: Eventos adversos que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron Keytruda con quimioterapia con pemetrexed y platino y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron placebo con quimioterapia con pemetrexed y platino



(diferencia entre los brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE 189)

Eventos Adversos	Keytruda + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=202	
	Todos los grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Desórdenes Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Desórdenes de la Sangre y Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Desórdenes de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Rash	20	1.7	11	1.5

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Monoterapia

La Tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes previamente tratados con NSCLC que recibieron Keytruda en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron Keytruda en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 6: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con Keytruda y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Docetaxel (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-010)



	Keytruda 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=309	
Evento Adverso	Todos los Grados (%)	Grado 3 * (%)	Todos los Grados (%)	Grad o 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Sarpullido	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

Otros tipos de Cáncer

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con carcinoma urotelial, fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Experiencia post- comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post-aprobación de Keytruda. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis.

Desórdenes oculares: Síndrome Vogt-Kayanagi-Harada.

CONCEPTO: Analizada la información allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de ratifica la recomendación de negar la solicitud indicada para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa, por cuanto no presenta información que desvirtúe lo señalado en el concepto del Acta No. 18 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.4.30, en el sentido de allegar datos maduros de sobrevida global. La Sala considera que se requiere información adicional del estudio en curso con mayor tiempo de seguimiento, porque hasta la fecha no es posible hacer un balance adecuado del riesgo y beneficio del producto de la referencia en la indicación propuesta.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.4.2.4. PANHEMATIN® POLVO ESTERIL LIOFILIZADO PARA INYECCION 350 MG/VIAL

Expediente : 20138464
Radicado : 20191077426
Fecha : 26/04/2019
Interesado : Recordati Rare Diseases Colombia S.A.S.

Composición:
Cada vial contiene 350mg de Hemina Humana

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

Hemina humana inyectable indicada para la disminución de los ataques recurrentes de porfiria intermitente aguda temporal relacionada con el ciclo menstrual en mujeres susceptibles, después de que la terapia inicial de carbohidratos sea o se sospeche que sea insuficiente.

Limitaciones de uso

- antes de administrar panhematin, considere un período adecuado de carga de hidratos de carbono (es decir, 400 g glucosa/día durante 1 a 2 días).
- los ataques de porfiria pueden progresar a un punto donde ha ocurrido un daño neuronal irreversible. La terapia con panhematin pretende evitar un ataque hasta llegar a la etapa crítica de la degeneración neuronal. Panhematin no es eficaz en la reparación del daño neuronal

Contraindicaciones:

Panhematin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a este fármaco.

Precauciones y advertencias:

Riesgo de flebitis

Se debe utilizar una vena grande del brazo o un catéter venoso central para la administración de Panhematin para minimizar el riesgo de flebitis

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido a que panhematin reconstituido no es transparente, cualquier materia de partículas no disuelta es difícil de ver cuando se inspecciona visualmente. Por lo tanto, se recomienda la filtración terminal a través de micrón estéril de 0,45 o se recomienda un filtro más pequeño.

Hierro y ferritina en suero

Debido a los niveles elevados de hierro y ferritina suero que se han conocido posterior a la comercialización del medicamento, los médicos deben vigilar los niveles de hierro y ferritina en suero en pacientes que reciben múltiples administraciones de panhematin. En caso de hierro elevado o niveles de ferritina sérica, considerar tratamiento de quelación del hierro.

Efectos anticoagulantes

Debido a que panhematin ha mostrado efectos anticoagulantes leves y transitorios durante los estudios clínicos, evitar la terapia concurrente con anticoagulantes. La extensión y duración del estado de hipo-coagulable inducido por panhematin no ha sido establecida.

Efectos renales

Las pautas de dosis recomendada deben seguirse de manera estricta. Se ha observado falla renal reversible en un caso donde una dosis excesiva de hematina (12,2 mg/kg) fue administrada en una sola infusión. Se observó mayor oliguria y retención de nitrógeno, aunque el paciente seguía siendo asintomático. No se ha observado un empeoramiento de la función renal con la administración de las dosis recomendadas de hematina.

Agentes infecciosos transmisibles

Debido a que panhematin es hecho de sangre humana, puede conllevar el riesgo de transmitir agentes infecciosos, por ejemplo, virus, la variante de la enfermedad creutzfeldt-jacob agente (vecj) y teóricamente la enfermedad de creutzfeldt-jacob agente (ecj).

Se ha reducido el riesgo de que este producto pueda transmitir un agente infeccioso mediante el tamizado de donantes de sangre previa exposición a ciertos virus, probando la presencia de ciertas infecciones de virus actual y mediante la inactivación de ciertos virus. A pesar de estas medidas, este producto todavía puede potencialmente transmitir la enfermedad. También existe la posibilidad de que agentes infecciosos desconocidos puedan estar presentes en el producto.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Modificación de indicaciones
- Información para prescribir Versión 04/2019

Nuevas indicaciones:

Tratamiento De Ataques Agudos De Porfiria Hepática (Porfiria Aguda Intermittente, Porfiria Variegata, Coproporfiria Hereditaria), después de que la terapia inicial de carbohidratos sea o se sospeche que sea insuficiente.

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

**3.4.2.5. CYRAMZA® 100 MG / 10 ML
CYRAMZA® 500 MG / 50 ML**

Expediente : 20111011
Radicado : 20191091827
Fecha : 16/05/2019
Interesado : Eli Lilly Interamerica INC

Composición:
Cada mL contiene 10 mg de Ramucirumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Cyramza®, En Combinación Con Paclitaxel El Cual Está Indicado Para El Tratamiento De Pacientes Con Adenocarcinoma Gástrico Avanzado O Metastásico O Con Adenocarcinoma De La Unión Gástrico-Esofágico Avanzado O Metastásico Con Progresión De La Enfermedad, Posterior A La Quimioterapia Con Fluoropirimidina O Platino Con Un Eastern Cooperative Oncology Group (Ecog) Estado Funcional (Ef) De 0 Ó 1

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

El uso del producto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Hemorragia:

Cyramza® aumentó el riesgo de hemorragia y hemorragia gastrointestinal, incluidos eventos hemorrágicos graves y a veces fatales. En el estudio 1, la incidencia de sangrado grave fue del 3,4% para cyramza® y del 2,6% para placebo. En el estudio 2, la incidencia de sangrado grave fue del 4,3% para cyramza® más paclitaxel y del 2,4% para placebo más paclitaxel.

En los estudios 1 y 2 no se incorporaron pacientes con cáncer gástrico que recibían antiinflamatorios no esteroideos (aines); por lo tanto, se desconoce el riesgo de hemorragia gástrica en los pacientes con tumores gástricos tratados con cyramza® que reciben aines.

En el estudio 3, la incidencia de sangrado grave fue del 2,4% para cyramza® más docetaxel y del 2,3% para placebo más docetaxel. Pacientes con cáncer pulmonar de células no-pequeñas que recibían anticoagulación terapéutica o tratamiento crónico con aines u otro tratamiento crónico con antiagregantes plaquetarios que no fueran aspirina una vez al día o con evidencia radiográfica de gran vía aérea o invasión de vasos sanguíneos, o cavitación intratumoral fueron excluidos

Del estudio 3; por lo tanto se desconoce el riesgo de hemorragia pulmonar en estos grupos de pacientes. En el estudio 4, la incidencia de sangrado grave fue del 2,5% para cyramza® más folfiri y del 1,7% para placebo más folfiri.

Interrumpir en forma permanente cyramza® en pacientes que experimenten sangrado grave.

Eventos tromboembólicos arteriales:

Se observaron eventos tromboembólicos arteriales (etas) serios, a veces fatales, entre ellos infarto de miocardio, paro cardíaco, accidente cerebrovascular, e isquemia cerebral en los estudios clínicos que incluyeron el 1,7% de 236 pacientes que recibieron cyramza® como monoterapia por cáncer gástrico en el estudio 1. Se deberá interrumpir en forma permanente la administración de cyramza® en pacientes que experimenten un eta grave.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipertensión:

Se observó un aumento de la incidencia de hipertensión grave en pacientes que recibían cyramza® como monoterapia (8%) en comparación con placebo (3%), en pacientes que recibían cyramza® más paclitaxel (15%) en comparación con placebo más paclitaxel (3%), en pacientes que recibían cyramza® más docetaxel (6%) en comparación con placebo más docetaxel (2%) y en pacientes que recibían cyramza® más folfiri (11%) en comparación con placebo más folfiri (3%).

Se deberá controlar la hipertensión antes de iniciar el tratamiento con cyramza.

Se deberá controlar la hipertensión antes de iniciar el tratamiento con cyramza®. Se deberá controlar la presión arterial cada dos semanas o con más frecuencia, según se indique durante el tratamiento.

Suspender temporalmente la administración de cyramza® en caso de hipertensión grave hasta que esté médicamente controlada. Interrumpir en forma permanente cyramza® en el caso de hipertensión médicamente significativa que no pueda controlarse con tratamiento antihipertensivo o en pacientes con crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.

Reacciones relacionadas a la perfusión:

Antes de la institución de las recomendaciones de pre medicación en los estudios clínicos de cyramza®, se observaron rrpcs en 6 de 37 pacientes (16%), que incluyeron dos eventos graves.

La mayoría de las rrpcs en los estudios ocurrieron durante o después de la primera o segunda perfusión de cyramza®. Los síntomas de rrpcs incluyeron escalofríos intensos/temblores, dolor/contracturas de espalda, dolor y/u opresión en el pecho, escalofríos, enrojecimiento, disnea, sibilancia, hipoxia, y parestesia. En los casos graves, los síntomas incluyeron broncoespasmo, taquicardia supraventricular, e hipotensión.

Controlar a los pacientes durante la perfusión para determinar signos y síntomas de rrpcs en un ámbito que cuente con equipo de reanimación. Interrumpir de inmediato y en forma permanente cyramza® en el caso de rrpcs de grado 3 o 4.

Perforaciones gastrointestinales:

Cyramza® es un tratamiento antiangiogénico que puede aumentar el riesgo de perforación gastrointestinal, un evento potencialmente fatal. Cuatro de 570 pacientes (0,7%) que recibieron cyramza® como monoterapia en estudios clínicos tuvieron

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



perforación gastrointestinal. En el estudio 2, la incidencia de perforación gastrointestinal también aumentó en pacientes que recibieron cyramza® más paclitaxel (1,2%) en comparación con pacientes que recibieron placebo más paclitaxel (0,3%). En el estudio 3 la incidencia de perforación gastrointestinal fue del 1% para cyramza® más docetaxel y 0,3% para placebo más docetaxel. En el estudio 4, la incidencia de perforación gastrointestinal fue del 1,7% para cyramza® más folfiri y 0,6% para placebo más folfiri. Interrumpir en forma permanente la administración de cyramza® en pacientes que presenten perforación gastrointestinal.

Deterioro de la cicatrización de heridas:

El deterioro de la cicatrización de heridas puede producirse con anticuerpos que inhiben la vía de vegf. No se ha estudiado cyramza® en pacientes con heridas serias o que no cicatrizan. Cyramza®, un tratamiento antiangiogénico, tiene el potencial de afectar adversamente la cicatrización de heridas. Interrumpir el tratamiento con cyramza® en pacientes con deterioro de la cicatrización de heridas.

Suspender la administración de cyramza® antes de la cirugía. Reanudar después de la intervención quirúrgica de acuerdo con el criterio médico para una adecuada cicatrización de la herida. Si el paciente presenta complicaciones de la cicatrización de heridas durante el tratamiento, interrumpir la administración de cyramza® hasta que la herida cicatrice por completo.

Deterioro clínico en pacientes con cirrosis child- pugh b o c:

Se informó deterioro clínico, manifestado por aparición o agravamiento de encefalopatía, ascitis, o síndrome hepatorenal en pacientes con cirrosis child-pugh b o c que recibían cyramza® como monoterapia. Se debe utilizar cyramza® en pacientes con cirrosis child- pugh b o c sólo si se considera que los beneficios potenciales del tratamiento superan los riesgos de deterioro clínico.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible se ha informado síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (slpr) con una tasa <0,1% en los estudios clínicos de cyramza®. Se deberá confirmar el diagnóstico de slpr mediante resonancia magnética nuclear (rmn) e interrumpir la administración de cyramza® en pacientes que desarrollen síntomas de slpr. Los síntomas pueden resolverse o mejorar en días, aunque algunos pacientes con slpr pueden tener secuelas neurológicas permanentes o fallecer.

Proteinuria incluyendo síndrome nefrótico:

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el estudio 4, la proteinuria grave ocurrió con más frecuencia en los pacientes tratados con cyramza® más folfiri en comparación con pacientes que recibieron placebo más folfiri. Se reportó proteinuria grave en el 3% de los pacientes tratados con cyramza® más folfiri (incluyendo 3 casos [0,6%] de síndrome nefrótico), en comparación con el 0,2% de los pacientes tratados con placebo más folfiri. Monitorear la proteinuria con tira reactiva de orina y/o la relación de proteína creatinina urinaria para el desarrollo de un empeoramiento de la proteinuria durante el tratamiento con cyramza®.

Suspender cyramza® para niveles de proteína urinaria de 2 o más gramos en 24 horas. Reiniciar cyramza® a una dosis reducida una vez que el nivel de proteína urinaria retorne a menos de 2 gramos en 24 horas. Interrumpir en forma permanente cyramza® para niveles de proteína urinaria mayores de 3 gramos en 24 horas o con el establecimiento de síndrome nefrótico.

Disfunción tiroidea:

Monitorear la función tiroidea durante el tratamiento con cyramza®. En el estudio 4, la incidencia de hipotiroidismo reportado como un evento adverso fue de 2,6% en los pacientes tratados con cyramza® más folfiri y de 0,9% en los pacientes tratados con placebo más folfiri.

Toxicidad embriofetal:

Sobre la base de su mecanismo de acción, cyramza® puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Los modelos en animales relacionan la angiogénesis, el vegf y el receptor 2 del vegf (vegfr2) con aspectos esenciales de la reproducción femenina, el desarrollo embriofetal y el desarrollo posnatal. Aconsejar a las mujeres embarazadas acerca del potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo a utilizar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con cyramza® y durante al menos 3 meses después de la última dosis de cyramza®.

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo:

Resumen de riesgos: sobre la base de su mecanismo de acción, cyramza® puede causar daño fetal. Los modelos en animales relacionan la angiogénesis, el vegf y el receptor 2 del vegf (vegfr2) con aspectos esenciales de la reproducción femenina, el desarrollo embriofetal, y el desarrollo posnatal. No hay datos disponibles acerca del uso de cyramza® en mujeres embarazadas para informar los riesgos asociados al

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



medicamento. No se han realizado estudios en animales para evaluar el efecto de ramucirumab sobre la reproducción y el desarrollo fetal. Los antecedentes de riesgo de las principales anomalías congénitas y aborto involuntario para la población indicada son desconocidos. En la población general de los estados unidos el antecedente de riesgo estimado de las principales anomalías congénitas y aborto involuntario en los embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4% y 15-20% respectivamente. Informar a las mujeres embarazadas acerca del potencial riesgo para el feto.

Datos en animales:

No se han realizado estudios en animales para evaluar específicamente el efecto del ramucirumab sobre la reproducción y el desarrollo fetal. En ratones, la pérdida del gen del vegfr2 causó muerte embrionaria y estos fetos carecían de vasos sanguíneos e islotes sanguíneos organizados en el saco vitelino. En otros modelos, la señalización del vegfr2 estuvo asociada con desarrollo y mantenimiento de la función vascular endometrial y placentaria, implantación exitosa de blastocitos, diferenciación vascular materna y feto- placentaria, y desarrollo durante los primeros meses del embarazo en roedores y primates no humanos. La interrupción de la señalización del vegf también ha estado asociada con anomalías del desarrollo que incluyen desarrollo insuficiente de la región craneana, de las patas delanteras, del prosencéfalo, del corazón, y de los vasos sanguíneos.

Lactancia:

Resumen de riesgos: no hay información sobre la presencia de ramucirumab en la leche materna, los efectos en el lactante amamantado con leche materna o los efectos en la producción de leche. La igg humana está presente en la leche materna, pero los datos publicados indican que los anticuerpos de la leche materna no ingresan a la circulación del neonato ni del lactante en cantidades sustanciales. Debido al riesgo potencial de reacciones adversas serias del ramucirumab en los lactantes, aconsejar a las mujeres que no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con cyramza®.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo:

Anticoncepción:

Mujeres:

Sobre la base de su mecanismo de acción, cyramza® puede causar daño fetal.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo a utilizar anticonceptivos eficaces mientras reciben cyramza® y durante al menos 3 meses después de la última dosis de cyramza®.

Infertilidad:

Mujeres:

Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que sobre la base de los datos animales cyramza® puede deteriorar la fertilidad.

Uso en niños:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de cyramza® en niños menores de 18 años. En estudios en animales, se identificaron efectos sobre las placas de crecimiento epifisario. En monos cynomolgus, la anatomía patológica reveló efectos adversos sobre la placa de crecimiento epifisario (engrosamiento y osteocondropatía) con todas las dosis evaluadas (5-50 mg/kg). La exposición a la dosis mínima semanal de ramucirumab evaluada en monos cynomolgus fue 0,2 veces la exposición en humanos a la dosis recomendada de ramucirumab como monoterapia.

Uso en ancianos:

De los 563 pacientes tratados con cyramza® en dos estudios clínicos aleatorios de cáncer gástrico, el 36% tenía 65 años y más, mientras que el 7% tenía 75 años y más. No se observaron diferencias globales en la seguridad o la eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes.

De los 1253 pacientes en el estudio 3, 455 (36%) tenían 65 años y más y 84 (7%) tenían 75 años y más. De los 627 pacientes que recibieron cyramza® más docetaxel en el estudio 3, 237 (38%) tenían 65 años y más, mientras que 45 (7%) tenían 75 años y más. En un análisis exploratorio de los subgrupos del estudio 3, el hazard ratio de supervivencia global en los pacientes con menos de 65 años de edad, fue 0,74 (ic del 95%: 0,62; 0,87) y en los pacientes con 65 años o más fue 1,10 (ic del 95%: 0,89; 1,36).

De los 529 pacientes que recibieron cyramza® más folfiri en el estudio 4, 209 (40%) tenían 65 años y más, mientras que 51 (10%) tenían 75 años y más. En general, no se observaron diferencias en la seguridad o eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia renal:

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal sobre la base del análisis farmacocinético poblacional.

Insuficiencia hepática:

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total dentro del límite superior de lo normal [Isn] y aspartato aminotransferasa [ast] > Isn o bilirrubina total >1,0-1,5 veces el Isn y cualquiera ast) o moderada (bilirrubina total >1,5-3,0 veces Isn y cualquiera ast) sobre la base del análisis farmacocinético poblacional. Se informó deterioro clínico en pacientes con cirrosis child-pugh b o c que recibieron cyramza® como monoterapia.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/ grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir Versión CDS28SEP2018 PTC v1.0 (09May19)

Nuevas indicaciones:

Cáncer Gástrico

Cyramza, en combinación con paclitaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico o con adenocarcinoma de la unión gastroesofágica avanzado o metastásico, con progresión de la enfermedad posterior a la quimioterapia con fluoropirimidina o platino con un Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) estado funcional (EF) de 0 o 1.

Carcinoma hepatocelular

Cyramza como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC) que tienen una alfa fetoproteína (AFP) de ≥ 400 ng / ml, después de terapia previa con sorafenib.

Nueva dosificación

No administrar Cyramza como push o bolo intravenoso.

Dosis y esquema recomendados

Cáncer Gástrico

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de Cyramza combinado con paclitaxel semanalmente es de 8 mg/kg cada 2 semanas administrada como perfusión intravenosa durante 60 minutos. Continuar con la administración de Cyramza hasta observar progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Cuando se administra combinado, administrar Cyramza antes de la administración de paclitaxel.

Carcinoma Hepatocelular

La dosis recomendada de Cyramza es de 8mg/kg cada 2 semanas administrada como perfusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos. Continuar con la administración de Cyramza hasta observar progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Pre medicación

- Antes de cada perfusión de Cyramza, pre medicar a todos los pacientes con un antihistamínico H1 –intravenoso (por ej. clorhidrato de difenhidramina).
- También pre medicar con dexametasona (o equivalente) y acetaminofén antes de cada perfusión de Cyramza a los pacientes que experimentaron una reacción relacionada a la perfusión de grado 1 o 2 (ver Posología y Modo de Administración - Modificaciones de la dosis).

Modificaciones de la dosis

Reacciones relacionadas a la perfusión (RRP)

- Reducir la velocidad de perfusión de Cyramza en un 50% en caso de RRP de Grado 1 o 2.
- Interrumpir en forma permanente la administración de Cyramza en caso de RRP de Grado 3 o 4.

Hipertensión

- Interrumpir la administración de Cyramza en caso de hipertensión grave hasta su control con tratamiento médico.
- Interrumpir en forma permanente la administración de Cyramza en caso de hipertensión grave que no pueda controlarse con tratamiento antihipertensivo.

Proteinuria

- Interrumpir la administración de Cyramza en caso de niveles de proteinuria ≥ 2 g/24 horas. Reiniciar el tratamiento a una dosis reducida (ver Tabla 2) una vez que el nivel de proteinuria retorne a < 2 g/24 horas. Si el nivel de proteinuria vuelve a ser ≥ 2 g/24 horas, interrumpir la administración de Cyramza y reducir la dosis (ver Tabla 2) una vez que el nivel de proteinuria retorne a < 2 g/24 horas.
- Interrumpir en forma permanente la administración de Cyramza en caso de proteinuria > 3 g/24 horas o en el contexto de síndrome nefrótico.

Tabla 2: Reducciones de Dosis de Cyramza para Proteinuria

Dosis Inicial de Cyramza	Primera Reducción de Dosis a:	Segunda Reducción de Dosis
--------------------------	-------------------------------	----------------------------

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		a:
8 mg/kg	6 mg/kg	5 mg/kg
10 mg/kg	8 mg/kg	6 mg/kg

Complicaciones en la cicatrización de heridas

- Interrumpir la administración de Cyramza antes de la cirugía programada hasta que la herida cicatrice por completo.

Eventos tromboembólicos arteriales, perforación gastrointestinal, o sangrado de grado 3 ó 4

- Interrumpir en forma permanente Cyramza.

Para toxicidades relacionadas con paclitaxel, consulte la información para prescribir vigente.

Preparación para la administración

Inspeccionar el contenido del vial para detectar material particulado y cambio de color antes de la dilución. Descartar el vial si se identifica la presencia de material particulado o cambio de color. Conservar los viales en refrigeración a una temperatura de 2°C a 8°C hasta el momento de usar. Conservar el vial en el estuche para protegerlo de la luz.

- Calcular la dosis y el volumen requerido de Cyramza necesarios para preparar la solución para perfusión. Los viales contienen ya sea 100 mg/10 mL o 500 mg/50 mL a una concentración de 10 mg/mL de solución de Cyramza.
- Extraer el volumen requerido de Cyramza y luego diluir sólo con solución de cloruro de sodio inyectable al 0,9% en un envase para perfusión intravenosa hasta un volumen final de 250 mL. No usar soluciones que contengan dextrosa.
- Invertir suavemente el envase para asegurar un mezclado adecuado.
- NO CONGELAR NI AGITAR la solución para perfusión. NO diluir con otras soluciones ni infundir junto con otros electrolitos o medicamentos.
- Conservar la solución diluida durante no más de 24 horas a una temperatura de 2°C a 8°C o 4 horas a temperatura no mayor a 30°C.
- Descartar el vial que contenga algún resto sin usar de Cyramza.

Administración

- Inspeccionar visualmente la solución diluida para detectar la presencia de material particulado y cambio de color antes de la administración. Si se identifican material particulado o cambio de color, desechar la solución.
- Administrar la perfusión de Cyramza diluida a través de la bomba de perfusión durante 60 minutos a través de una vía de perfusión por separado. Se recomienda el uso de un filtro de baja unión a proteínas de 0,22 micrones. Enjuagar la vía con solución de cloruro de sodio (0,9%) inyectable al final de la perfusión.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas precauciones y advertencias:

Hemorragia

Cyramza aumentó el riesgo de hemorragia y hemorragia gastrointestinal, incluidos eventos hemorrágicos graves y a veces fatales. En el Estudio 1, la incidencia de sangrado grave fue del 3,4% para Cyramza y del 2,6% para placebo. En el estudio 2, la incidencia de sangrado grave fue del 4,3% para Cyramza más paclitaxel y del 2,4% para placebo más paclitaxel.

En los Estudios 1 y 2 no se incorporaron pacientes con cáncer gástrico que recibían antiinflamatorios no esteroideos (AINEs); por lo tanto, se desconoce el riesgo de hemorragia gástrica en los pacientes con tumores gástricos tratados con Cyramza que reciben AINEs.

En el Estudio 3, la incidencia de sangrado grave fue del 2,4% para Cyramza más docetaxel y del 2,3% para placebo más docetaxel. Pacientes con cáncer pulmonar de células no-pequeñas que recibían anticoagulación terapéutica o tratamiento crónico con AINEs u otro tratamiento crónico con antiagregantes plaquetarios que no fueran aspirina una vez al día o con evidencia radiográfica de gran vía aérea o invasión de vasos sanguíneos, o cavitación intratumoral, fueron excluidos del Estudio 3; por lo tanto se desconoce el riesgo de hemorragia pulmonar en estos grupos de pacientes.

En el Estudio 4, la incidencia de sangrado grave fue del 2,5% para Cyramza más FOLFIRI y del 1,7% para placebo más FOLFIRI.

Interrumpir en forma permanente Cyramza en pacientes que experimenten sangrado grave.

Eventos Tromboembólicos Arteriales

Se observaron eventos tromboembólicos arteriales (ETAs) serios, a veces fatales, entre ellos infarto de miocardio, paro cardíaco, accidente cerebrovascular, e isquemia cerebral en los estudios clínicos que incluyeron el 1,7% de 236 pacientes que recibieron Cyramza como monoterapia por cáncer gástrico en el Estudio 1. Se deberá interrumpir en forma permanente la administración de Cyramza en pacientes que experimenten un ETA grave.

Hipertensión

Se observó un aumento de la incidencia de hipertensión grave en pacientes que recibían Cyramza. En el Estudio 1 la incidencia fue del 8% en pacientes que recibieron Cyramza como monoterapia en comparación con el 3% para placebo ya para las poblaciones combinadas en REACH-2 y REACH (AFP \geq 400 ng / mL), la

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



incidencia fue del 13% para Cyramza como monoterapia en comparación con el 4% para placebo. La incidencia fue del 15% en pacientes que recibieron Cyramza más paclitaxel en comparación con el 3% para placebo más paclitaxel; en los pacientes que recibieron Cyramza más docetaxel la incidencia fue del 6% en comparación con el 2% de placebo más docetaxel; y en los pacientes que recibieron Cyramza más FOLFIRI la incidencia fue del 11% en comparación con el 3% para placebo más FOLFIRI.

Se deberá controlar la hipertensión antes de iniciar el tratamiento con Cyramza. Se deberá controlar la presión arterial cada dos semanas o con más frecuencia, según se indique durante el tratamiento.

Suspender temporalmente la administración de Cyramza en caso de hipertensión grave hasta que esté médicamente controlada. Interrumpir en forma permanente Cyramza en el caso de hipertensión médicamente significativa que no pueda ser controlada con tratamiento antihipertensivo o en pacientes con crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.

Reacciones Relacionadas a la Perfusión

Antes de la institución de las recomendaciones de pre medicación en los estudios clínicos de Cyramza, se observaron RRP's en 6 de 37 pacientes (16%), que incluyeron dos eventos graves. La mayoría de las RRP's en los estudios ocurrieron durante o después de la primera o segunda perfusión de Cyramza. Los síntomas de RRP's incluyeron escalofríos intensos/temblores, dolor/contracturas de espalda, dolor y/u opresión en el pecho, escalofríos, enrojecimiento, disnea, sibilancia, hipoxia, y parestesia. En los casos graves, los síntomas incluyeron broncoespasmo, taquicardia supraventricular, e hipotensión.

Controlar a los pacientes durante la perfusión para determinar signos y síntomas de RRP's en un ámbito que cuente con equipo de reanimación. Interrumpir de inmediato y en forma permanente Cyramza en el caso de RRP's de Grado 3 o 4.

Perforaciones Gastrointestinales

Cyramza es un tratamiento antiangiogénico que puede aumentar el riesgo de perforación gastrointestinal, un evento potencialmente fatal. En el Estudio 1, 2 de 236 pacientes (0,8%) quienes recibieron Cyramza como monoterapia tuvieron perforaciones gastrointestinales. En el Estudio 2, la incidencia de perforación gastrointestinal también aumentó en pacientes que recibieron Cyramza más paclitaxel (1,2%) en comparación con pacientes que recibieron placebo más paclitaxel (0,3%). En el Estudio 3 la incidencia de perforación gastrointestinal fue del 1% para Cyramza más docetaxel y 0,3% para placebo más docetaxel. En el Estudio 4, la incidencia de perforación gastrointestinal fue del 1,7% para Cyramza más



FOLFIRI y 0,6% para placebo más FOLFIRI. Interrumpir en forma permanente la administración de Cyramza en pacientes que presenten perforación gastrointestinal.

Deterioro de la Cicatrización de Heridas

El deterioro de la cicatrización de heridas puede producirse con anticuerpos que inhiben la vía de VEGF. No se ha estudiado Cyramza en pacientes con heridas serias o que no cicatrizan. Cyramza, un tratamiento antiangiogénico, tiene el potencial de afectar adversamente la cicatrización de heridas. Interrumpir el tratamiento con Cyramza en pacientes con deterioro de la cicatrización de heridas.

Suspender la administración de Cyramza antes de la cirugía. Reanudar después de la intervención quirúrgica de acuerdo con el criterio médico para una adecuada cicatrización de la herida. Si el paciente presenta complicaciones de la cicatrización de heridas durante el tratamiento, interrumpir la administración de Cyramza hasta que la herida cicatrice por completo.

Deterioro Hepático

Se informó deterioro clínico, manifestado por aparición o agravamiento de encefalopatía, ascitis, o síndrome hepatorenal en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C que recibían Cyramza como monoterapia. Se debe utilizar Cyramza en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C sólo si se considera que los beneficios potenciales del tratamiento superan los riesgos de deterioro clínico.

Según datos combinados de seguridad de REACH-2 y REACH, pacientes con CHC con cirrosis Child-Pugh A, la encefalopatía hepática fue mayor en los pacientes que recibieron Cyramza (4.7%) en comparación con los pacientes que recibieron placebo (0.9%)

Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible

Se ha informado Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR) con una tasa <0,1% en los estudios clínicos de Cyramza. Se deberá confirmar el diagnóstico de SLPR mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN) e interrumpir la administración de Cyramza en pacientes que desarrollen síntomas de SLPR. Los síntomas pueden resolverse o mejorar en días, aunque algunos pacientes con SLPR pueden tener secuelas neurológicas permanentes o fallecer.

Proteinuria incluyendo Síndrome Nefrótico

En el Estudio 4, la proteinuria grave ocurrió con más frecuencia en los pacientes tratados con Cyramza más FOLFIRI en comparación con pacientes que recibieron placebo más FOLFIRI. Se reportó proteinuria grave en el 3% de los pacientes tratados con Cyramza más FOLFIRI (incluyendo 3 casos [0,6%] de síndrome nefrótico), en comparación con el 0,2% de los pacientes tratados con placebo más FOLFIRI.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Monitorear la proteinuria con tira reactiva de orina y/o la relación de proteína creatinina urinaria para el desarrollo de un empeoramiento de la proteinuria durante el tratamiento con Cyramza.

Suspender Cyramza para niveles de proteína urinaria de 2 o más gramos en 24 horas. Reiniciar Cyramza a una dosis reducida una vez que el nivel de proteína urinaria retorne a menos de 2 gramos en 24 horas. Interrumpir en forma permanente Cyramza para niveles de proteína urinaria mayores de 3 gramos en 24 horas o con el establecimiento de síndrome nefrótico.

Disfunción Tiroidea

Monitorear la función tiroidea durante el tratamiento con Cyramza. En el Estudio 4, la incidencia de hipotiroidismo reportado como un evento adverso fue de 2,6% en los pacientes tratados con Cyramza más FOLFIRI y de 0,9% en los pacientes tratados con placebo más FOLFIRI.

Toxicidad Embriofetal

Sobre la base de su mecanismo de acción, Cyramza puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Los modelos en animales relacionan la angiogénesis, el VEGF y el Receptor 2 del VEGF (VEGFR2) con aspectos esenciales de la reproducción femenina, el desarrollo embriofetal y el desarrollo posnatal. Aconsejar a las mujeres embarazadas acerca del potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo a utilizar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Cyramza y durante al menos 3 meses después de la última dosis de Cyramza.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Resumen de riesgos

Sobre la base de su mecanismo de acción (ver Propiedades Farmacológicas – Mecanismo de acción), Cyramza puede causar daño fetal. Los modelos en animales relacionan la angiogénesis, el VEGF y el Receptor 2 del VEGF (VEGFR2) con aspectos esenciales de la reproducción femenina, el desarrollo embriofetal, y el desarrollo posnatal. No hay datos disponibles acerca del uso de Cyramza en mujeres embarazadas para informar los riesgos asociados al medicamento. No se han realizado estudios en animales para evaluar el efecto de ramucirumab sobre la reproducción y el desarrollo fetal. Los antecedentes de riesgo de las principales anomalías congénitas y aborto involuntario para la población indicada son desconocidos. En la población general de los Estados Unidos el antecedente de riesgo estimado de las principales anomalías congénitas y aborto involuntario en los embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4% y 15-20% respectivamente. Informar a las mujeres embarazadas acerca del potencial riesgo para el feto.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Datos

Datos en animales

No se han realizado estudios en animales para evaluar específicamente el efecto del ramucirumab sobre la reproducción y el desarrollo fetal. En ratones, la pérdida del gen del VEGFR2 causó muerte embrionaria y estos fetos carecían de vasos sanguíneos e islotes sanguíneos organizados en el saco vitelino. En otros modelos, la señalización del VEGFR2 estuvo asociada con desarrollo y mantenimiento de la función vascular endometrial y placentaria, implantación exitosa de blastocitos, diferenciación vascular materna y feto-placentaria, y desarrollo durante los primeros meses del embarazo en roedores y primates no humanos. La interrupción de la señalización del VEGF también ha estado asociada con anomalías del desarrollo que incluyen desarrollo insuficiente de la región craneana, de las patas delanteras, del prosencéfalo, del corazón, y de los vasos sanguíneos.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay información sobre la presencia de ramucirumab en la leche materna, los efectos en el lactante amamantado con leche materna o los efectos en la producción de leche. La IgG humana está presente en la leche materna, pero los datos publicados indican que los anticuerpos de la leche materna no ingresan a la circulación del neonato ni del lactante en cantidades sustanciales. Debido al riesgo potencial de reacciones adversas serias del ramucirumab en los lactantes, aconsejar a las mujeres que no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con Cyramza.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Anticoncepción

Mujeres

Sobre la base de su mecanismo de acción, Cyramza puede causar daño fetal. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo a utilizar anticonceptivos eficaces mientras reciben Cyramza y durante al menos 3 meses después de la última dosis de Cyramza.

Infertilidad

Mujeres

Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que sobre la base de los datos animales Cyramza puede deteriorar la fertilidad.

Uso en niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Cyramza en niños menores de 18 años. En estudios en animales, se identificaron efectos sobre las placas de crecimiento epifisario. En monos cynomolgus, la anatomía patológica reveló efectos

Acta No. 12 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



adversos sobre la placa de crecimiento epifisario (engrosamiento y osteocondropatía) con todas las dosis evaluadas (5-50 mg/kg). La exposición a la dosis mínima semanal de ramucirumab evaluada en monos cynomolgus fue 0,2 veces la exposición en humanos a la dosis recomendada de ramucirumab como monoterapia.

Uso en ancianos

De los 563 pacientes tratados con Cyramza en dos estudios clínicos aleatorios de cáncer gástrico, el 36% tenía 65 años y más, mientras que el 7% tenía 75 años y más. No se observaron diferencias globales en la seguridad o la eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes.

De los 1253 pacientes en el Estudio 3, 455 (36%) tenían 65 años y más y 84 (7%) tenían 75 años y más. De los 627 pacientes que recibieron Cyramza más docetaxel en el Estudio 3, 237 (38%) tenían 65 años y más, mientras que 45 (7%) tenían 75 años y más. En un análisis exploratorio de los subgrupos del Estudio 3, el hazard ratio de supervivencia global en los pacientes con menos de 65 años de edad, fue 0,74 (IC del 95%: 0,62; 0,87) y en los pacientes con 65 años o más fue 1,10 (IC del 95%: 0,89; 1,36)

De los 529 pacientes que recibieron Cyramza más FOLFIRI en el Estudio 4, 209 (40%) tenían 65 años y más, mientras que 51 (10%) tenían 75 años y más. En general, no se observaron diferencias en la seguridad o eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes

De los 316 pacientes que recibieron Cyramza en REACH-2 y REACH (pacientes con AFP \geq 400 ng / mL), el 46% tenía 65 años o más, mientras que el 16% tenía 75 años o más. En general, no se observaron diferencias en la seguridad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes (ver Reacciones adversas). De los 197 pacientes tratados con Cyramza en REACH-2, el 48% tenía 65 años o más, mientras que el 19% tenía 75 años y más. En general, no se observaron diferencias en la eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal sobre la base del análisis farmacocinético poblacional.

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total dentro del límite superior de lo normal [LSN] y aspartato aminotransferasa [AST] > LSN o bilirrubina total >1,0-1,5 veces el LSN y cualquiera AST) o moderada (bilirrubina total >1,5-3,0 veces LSN y cualquiera AST) sobre la



base del análisis farmacocinético poblacional. Se informó deterioro clínico en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C que recibieron Cyramza como monoterapia.

Nuevas reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas al fármaco se describen en mayor detalle en otras secciones del inserto:

- Hemorragia
- Eventos tromboembólicos arteriales
- Hipertensión
- Reacciones relacionadas a la perfusión
- Perforación gastrointestinal
- Deterioro de la cicatrización de heridas
- Pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C
- Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible
- Proteinuria incluyendo Síndrome Nefrótico
- Disfunción tiroidea

Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Cáncer Gástrico

Los datos de seguridad se presentan a partir de dos estudios clínicos aleatorizado, controlados con placebo, en los que los pacientes recibieron Cyramza: El Estudio 1 fue un estudio clínico aleatorizado (2:1), doble ciego en el que 351 pacientes recibieron Cyramza 8 mg/kg por vía intravenosa cada dos semanas o placebo cada dos semanas, y el Estudio 2 fue un estudio clínico doble ciego, aleatorizado (1:1) en el que 656 pacientes recibieron paclitaxel 80 mg/m² en los días 1, 8, y 15 de cada ciclo de 28 días más Cyramza 8 mg/kg por vía intravenosa cada dos semanas, o placebo cada dos semanas. Ambos estudios excluyeron a los pacientes que tenían un Estado Funcional (EF) de acuerdo con el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 2 o más, hipertensión no controlada, cirugía mayor dentro de los 28 días, o que recibían tratamiento crónico con antiagregantes plaquetarios que no fueran aspirina una vez al día. El Estudio 1 excluyó a los pacientes con nivel de bilirrubina $\geq 1,5$ mg/dL y el Estudio 2 excluyó a los pacientes con nivel de bilirrubina $> 1,5$ veces el límite superior del valor normal (LSN).

Cyramza Administrado en combinación con Paclitaxel

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



De 327 pacientes que recibieron Cyramza como monoterapia (población de seguridad) en el Estudio 2, la mediana de edad era de 60 años; el 31% eran mujeres; el 63% de raza blanca, y el 33% asiáticos. Los pacientes en el Estudio 2 recibieron una mediana de 9 dosis de Cyramza; la mediana de duración de la exposición fue de 18 semanas, y 93 pacientes (28% de 327) recibieron Cyramza durante por lo menos seis meses.

En el Estudio 2, las reacciones adversas más frecuentes (todos los grados) observadas en los pacientes tratados con Cyramza más paclitaxel con una tasa $\geq 30\%$ y $\geq 2\%$ mayor que con placebo más paclitaxel fueron fatiga, neutropenia, diarrea, y epistaxis. Los eventos adversos serios más frecuentes con Cyramza más paclitaxel fueron neutropenia (3,7%) y neutropenia febril (2,4%); 19% de los pacientes tratados con Cyramza más paclitaxel recibieron factores estimulantes de colonias de granulocitos. Las reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción de alguno de los componentes de la combinación Cyramza más paclitaxel en el 2% o más de los pacientes del Estudio 2 fueron neutropenia (4%) y trombocitopenia (3%).

En la tabla 3 se observa la frecuencia y la intensidad de las reacciones adversas ocurridas en el Estudio 2.

Tabla 3: Reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia $\geq 5\%$ y una diferencia $\geq 2\%$ entre los grupos en los pacientes que recibieron Cyramza más Paclitaxel en el Estudio 2

Reacciones adversas (MedDRA) Clasificación por órganos y sistemas	Cyramza más Paclitaxel (N=327)		Placebo más Paclitaxel (N=329)	
	Todos los grados (Frecuencia %)	Grado ≥ 3 (Frecuencia %)	Todos los grados (Frecuencia %)	Grado ≥ 3 (Frecuencia %)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutropenia	54	41	31	19
Trombocitopenia	13	2	6	2
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	32	4	23	2
Eventos hemorrágicos gastrointestinales	10	4	6	2
Estomatitis	20	1	7	1
Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración				
Fatiga/Astenia	57	12	44	6
Edema periférico	25	2	14	1
Trastornos metabólicos y nutricionales				
Hipoalbuminemia	11	1	5	1
Trastornos renales y urinarios				
Proteinuria	17	1	6	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Epistaxis	31	0	7	0
Trastorno vascular				
Hipertensión	25	15	6	3

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas clínicamente relevantes informadas en $\geq 1\%$ y $< 5\%$ de los pacientes tratados con Cyramza más paclitaxel en el Estudio 2 fueron sepsis (3,1% Cyramza más paclitaxel versus 1,8% para placebo más paclitaxel) y perforaciones gastrointestinales (1,2% Cyramza más paclitaxel versus 0,3% para placebo más paclitaxel).

Carcinoma hepatocelular

Los datos reflejan datos de seguridad combinados de la exposición a Cyramza en dos ensayos clínicos multinacionales, aleatorizados, doble ciego, en los que los pacientes con carcinoma hepatocelular recibieron Cyramza 8 mg/kg por vía intravenosa cada dos semanas (n = 316) o placebo cada dos semanas (n = 223). Los datos de seguridad combinados fueron de REACH-2 (n = 292 pacientes asignados al azar 2:1 Cyramza a placebo) y el subgrupo de pacientes con AFP ≥ 400 ng / ml de REACH (n = 247 pacientes asignados al azar 1: 1). Los pacientes tuvieron una progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento con sorafenib o que fueran intolerantes al sorafenib, que se encontraban en el estadio B del Cáncer de hígado de Barcelona Clinic (BCLC) y que ya no eran susceptibles de recibir terapia localregional, o estaban en el estadio C del BCLC.

En la población combinada de pacientes de REACH-2 y REACH, los pacientes recibieron una mediana de 5 dosis (rango 1-51) de Cyramza y la duración media de la exposición fue de 12 semanas (rango 2-107 semanas).

Los estudios excluyeron a pacientes con un estado de rendimiento de ECOG de 2 o más, Child-Pugh Clase B o C, ascitis clínicamente significativa, historia de encefalopatía hepática o actual, hipertensión no controlada, cirugía mayor dentro de los 28 días, o que recibían tratamiento crónico con antiagregantes plaquetarios que no fueran aspirina una vez al día, y bilirrubina más de 1.5 veces el ULN o ≥ 3 mg / dL. Se excluyeron los pacientes con sangrado variceal severo en los 3 meses previos al tratamiento y los pacientes con varices con alto riesgo de sangrado. Características demográficas y de enfermedad de la línea de base para la población de seguridad combinada: la edad media fue de 63 años; el 80% de los pacientes eran hombres; el 54% eran asiáticos; el 54% tenía ECOG PS 0, el 42% tenía hepatitis B, el 26% tenía hepatitis C y el 21% tenía un consumo de alcohol previo significativo.

Las reacciones adversas más comunes (todos los grados) observadas en pacientes tratados con Cyramza a una tasa de $\geq 20\%$ y $\geq 2\%$ y más altas que el placebo fueron el edema periférico y la hipertensión. Las interrupciones del tratamiento debidas a reacciones adversas ocurrieron en el 5,1% de los pacientes tratados con Cyramza, siendo la proteinuria la más frecuente (2,5%). En los pacientes tratados con placebo, no hubo interrupciones debido a reacciones adversas.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El evento adverso grave más común con Cyramza basado en datos agrupados de REACH-2 y REACH fue la ascitis (2,8%).

La Tabla 4 proporciona la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas en la población de seguridad combinada.

Tabla 4: Reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia $\geq 5\%$ y una diferencia $\geq 2\%$ entre los grupos en los pacientes que recibieron Cyramza en los datos combinados de REACH-2 y REACH (Pacientes con AFP ≥ 400 ng/mL).

Reacciones adversas (MedDRA) Clasificación por órganos y sistemas	Cyramza (N=316)		Placebo (N=223)	
	Todos los grados (Frecuencia %)	Grado ≥ 3 (Frecuencia %)	Todos los grados (Frecuencia %)	Grado ≥ 3 (Frecuencia %)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutropenia	7	3	<1	<1
Trombocitopenia	15	5	5	<1
Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración				
Reacciones en el sitio de perfusión	9	<1	3	0
Edema periférico	29	<1	17	0
Trastornos metabólicos y nutricionales				
Hipoalbuminemia	13	<1	5	<1
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza	17	<1	6	<1
Trastornos renales y urinarios				
Proteinuria ^a	19	1	5	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Epistaxis	12	<1	5	0
Trastorno vascular				
Hipertensión	22	13	9	4

^a Incluye 1 paciente con síndrome nefrótico en el grupo de tratamiento con Cyramza.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes informadas en $\geq 1\%$ y $< 5\%$ de los pacientes tratados con Cyramza en los datos de la población de seguridad combinada que recibió Cyramza como monoterapia para carcinoma hepatocelular, consistió en encefalopatía hepática (4.7% con Cyramza versus 0.9% para placebo).

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial de inmunogenicidad. En 25 estudios clínicos, 94/3059 (3,1%) de los pacientes tratados con Cyramza evaluados por un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) fueron positivos para anticuerpos anti-ramucirumab emergentes del tratamiento. Se detectaron anticuerpos neutralizantes en 14 de los 94 pacientes que fueron positivos para anticuerpos anti-ramucirumab emergentes del tratamiento.

La detección de formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad para



anticuerpos (incluidos anticuerpos neutralizantes) en el ensayo puede verse afectada por diversos factores que incluyen metodología del ensayo, manipulación de las muestras, momento de la toma de muestras, medicaciones concomitantes, y enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra Cyramza con las incidencias de anticuerpos contra otros productos puede inducir a error.

Experiencia postcomercialización

La siguiente reacción adversa se identificó durante el uso posterior a la aprobación de Cyramza. Debido a que tales reacciones se informan voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco:

- Microangiopatía trombótica

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

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1. DYSPORE[®] 300 U

Expediente : 20032324
Radicado : 20191087971
Fecha : 13/05/2019
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada vial de mL contiene 300U de Complejo de Hemaglutinina de Toxina Tipo A de Clostridium Botulinum

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Nuevas indicaciones:

Dysport está indicado para el tratamiento sintomático de la espasticidad focal de:

- extremidades superiores en adultos

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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 primaria severa de la axila, que no responde al tratamiento tópico con antitranspirantes o antihidróticos.
- hiperhidrosis palmar

Dysport está indicado para la mejoría temporal en la apariencia de moderada a severa:

- líneas glabellares (líneas verticales entre las cejas) vistas en el máximo fruncimiento del ceño y/o
- líneas cantales laterales (líneas de patas de gallo) vistas a la máxima sonrisa

En pacientes adultos menores de 65 años, cuando la gravedad de estas líneas tiene un importante impacto psicológico en el paciente.

Contraindicaciones:

Dysport está contraindicado en individuos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de dysport o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

Precauciones y advertencias:

Se han reportado efectos adversos como resultado de la distribución de la toxina en sitios alejados del sitio de administración, los cuales, en algunos casos están asociados con disfagia, neumonía y/o debilidad importante, muy rara vez, con la muerte. Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden presentar debilidad muscular excesiva. El riesgo de ocurrencia de dichas reacciones adversas se puede reducir utilizando la dosis mínima efectiva y no excediendo la dosis recomendada.

Dysport® solamente debe ser usado con precaución y bajo estricta supervisión médica cercana en pacientes con evidencia clínica o subclínica de una marcada transmisión neuromuscular deficiente (por ejemplo, miastenia gravis). Estos pacientes pueden presentar un aumento en la sensibilidad a agentes como dysport®, lo cual puede provocar una debilidad muscular excesiva con las dosis terapéuticas. Los

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes con trastornos neurológicos subyacentes están en mayor riesgo de este efecto secundario.

Raramente se han reportado casos de muerte luego del tratamiento con toxina botulínica tipo a o b; en ocasiones relacionados con disfagia, neumopatía (incluyendo pero no limitado a disnea, fallo respiratorio, paro respiratorio) y/o en pacientes con astenia importante. Pacientes con trastornos que causan defectos en la transmisión neuromuscular, dificultad para deglutir o respirar tienen un mayor riesgo de experimentar estos efectos. En estos pacientes, el tratamiento debe ser administrado bajo el control de un especialista y sólo si el beneficio del tratamiento supera el riesgo.

Dysport® debe administrarse con precaución a pacientes con problemas pre-existentes para deglutir o respirar, puesto que pueden empeorar después de la distribución del efecto de la toxina en los músculos relevantes. Se ha presentado aspiración en raras ocasiones y representa un riesgo durante el tratamiento de pacientes con afección respiratoria crónica.

No se debe exceder la posología y frecuencia recomendada para la administración de dysport®.

Los pacientes y sus familiares deben ser advertidos sobre la necesidad de tratamiento médico inmediato en caso de dificultades para deglutir, hablar o respirar.

Para el tratamiento de la espasticidad asociada con parálisis cerebral en niños, dysport® sólo se debe utilizar en niños de 2 años de edad o mayores. Dysport® no debe utilizarse para tratar la espasticidad en pacientes que han desarrollado una contractura fija.

Al igual que con cualquier inyección intramuscular, dysport® sólo debe utilizarse cuando sea estrictamente necesario en pacientes con tiempos de sangrado prolongado, infección o inflamación en el sitio de la inyección.

Dysport® sólo debe usarse para tratar un único paciente, durante una única sesión. Las precauciones específicas deben ser tenidas en cuenta durante la preparación y administración del producto y para la inactivación y eliminación de cualquier resto de solución reconstituida.

Se ha observado raramente la formación de anticuerpos a la toxina botulínica en pacientes que reciben dysport®. Clínicamente, los anticuerpos neutralizantes han sido



detectados mediante deterioro sustancial en la respuesta a la terapia y/o la necesidad de uso constante de dosis mayores.

Cuando se tratan líneas glabellares, es esencial estudiar la anatomía facial del paciente antes de la administración. La asimetría facial, ptosis, dermatocalasia excesiva, cicatrices y cualquier alteración a esta anatomía, como resultado de intervenciones quirúrgicas previas, deben ser tenidas en consideración. Se debe tener precaución cuando el músculo objetivo muestra excesiva debilidad o atrofia.

Se debe tener especial consideración antes de la inyección de pacientes quienes hayan experimentado una reacción alérgica previa a productos que contienen toxina botulínica tipo a. El mayor riesgo de una reacción alérgica debe considerarse en relación al beneficio del tratamiento.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CCSlv14/Feb2019
- Información para prescribir Versión CCSlv14/Feb2019

Nueva dosificación / grupo etario:

Las unidades de Dysport son específicas para la preparación y no son intercambiables con otras preparaciones de toxina botulínica.

Capacitación: Dysport solamente debe ser administrado por médicos capacitados adecuadamente.

Ipsen puede facilitar entrenamiento en la administración de inyecciones de Dysport.

Para instrucciones sobre la reconstitución del polvo para solución inyectable, manipulación y disposición de viales por favor refiérase a la sección 6.6.

Espasticidad focal en adultos

Extremidades superiores

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología

La dosificación en sesiones de tratamiento iniciales y secuenciales se debe adaptar para cada individuo, con base en el tamaño, el número y el sitio de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente a tratamientos anteriores, y / o la historia de eventos adversos con Dysport. En los ensayos clínicos, las dosis de 500 Unidades y 1000 Unidades se dividieron entre los músculos seleccionados en una sesión de tratamiento dada como se muestra a continuación.

Generalmente, no más que 1 mL debe ser administrado en el sitio como inyección única. La dosis total no debe exceder las 1000 unidades en una sesión de tratamiento determinada.

Músculos inyectados	Dosis recomendada de Dysport (U)
Flexor carpi radialis (FCR)	100 - 200 U
Flexor carpi ulnaris (FCU)	100 - 200 U
Flexor digitorum profundus (FDP)	100 - 200 U
Flexor digitorum superficialis (FDS)	100 - 200 U
Flexor Pollicis Longus	100 - 200 U
Adductor Pollicis	25 - 50 U
Brachialis	200 - 400 U
Brachioradialis	100 - 200 U
Biceps Brachii (BB)	200 - 400 U
Pronator Teres	100 - 200 U
Triceps Brachii (cabeza larga)	150 - 300 U
Pectoralis Major	150 - 300 U
Subscapularis	150 - 300 U
Latissimus Dorsi	150 - 300 U

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aunque la localización real de los sitios de inyección se puede determinar por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo la electromiografía, la estimulación eléctrica o el ultrasonido.

La mejoría clínica se puede esperar una semana después de la inyección y puede durar hasta 20 semanas. Las inyecciones pueden repetirse cada 12-16 semanas o según sea necesario para mantener la respuesta, pero no más frecuentemente que cada 12 semanas. El grado y el patrón de la espasticidad muscular en el momento de re-inyección pueden requerir modificación en la dosis de toxina Dysport y los músculos a inyectar.

Extremidades superiores:

Si se requiere tratamiento en las extremidades superiores durante la misma sesión de tratamiento, la dosis de Dysport a inyectar en cada extremidad debe adaptarse a la necesidad del individuo de acuerdo con la posología pertinente y sin exceder una dosis total de 1500U.

Niños: No se han demostrado ni la seguridad ni la efectividad de Dysport en el tratamiento de la espasticidad focal que afecta las extremidades superiores en niños.

Pacientes mayores (≥ 65 años): La experiencia clínica no ha identificado diferencias en la respuesta entre los pacientes mayores y los adultos más jóvenes. En general, los pacientes mayores se deben observar para evaluar su tolerabilidad a Dysport, debido a la mayor frecuencia de enfermedades concomitantes y de otras terapias con medicamentos.

Forma de administración

Cuando se trata la espasticidad focal que afecta las extremidades superiores en adultos, Dysport se reconstituye con inyección de cloruro de sodio B.P. (0.9 % p/v), para lograr una solución que contenga 100 unidades/ml, 200 unidades/ml o 500 unidades/ml de Dysport (ver sección 6.6)

Dysport debe ser administrada por inyección intramuscular en los músculos como se describe anteriormente.

Deformidad dinámica del pie equino, en pacientes pediátricos ambulatorios con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

Posología

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial deben adaptarse a la persona en función del tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente al tratamiento previo y/o historial de eventos adversos con toxinas botulínicas. Para iniciar el tratamiento, debe considerarse comenzar con una dosis más baja.

La dosis total máxima de Dysport administrada por sesión de tratamiento no debe exceder 15 unidades/kg para inyecciones unilaterales de miembros inferiores o 30 unidades/kg para inyecciones bilaterales. Además, la dosis total de Dysport por sesión de tratamiento no debe exceder de 1000 unidades o 30 unidades/kg, lo que sea menor. La dosis total administrada debe dividirse entre los músculos espásticos afectados de la(s) extremidad(s) inferior(s). Cuando sea posible, la dosis debe distribuirse en más de 1 sitio de inyección en cualquier músculo.

No debe administrarse más de 0.5 ml de Dysport en cualquier sitio de inyección.

Consulte la tabla siguiente para la dosificación recomendada:

Músculo	Rango de Dosis recomendada por musculo por pierna (U/Kg Peso corporal)	Número de sitios de inyección por musculo
Gastrocnemio	5 a 15 U/Kg	Hasta 4
Sóleo	4 a 6 U/Kg	Hasta 2
Tibial posterior	3 a 5 U/Kg	Hasta 2
Dosis total	Hasta 15 U/Kg/pierna	

Aunque la localización real de los sitios de inyección puede determinarse por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por



ejemplo Electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonido para dirigirse a los sitios de inyección.

Debe administrarse el tratamiento repetido con Dysport cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de las 12 semanas posteriores a la inyección anterior. La mayoría de los pacientes en los estudios clínicos se re-trataron entre las semanas 16 - 22; Sin embargo, algunos pacientes tuvieron una duración de respuesta más larga, es decir, 28 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden requerir alteraciones en la dosis de Dysport y los músculos a inyectar.

Se puede esperar una mejoría clínica dentro de las dos semanas posteriores a la inyección.

Forma de administración

Cuando se trata la espasticidad asociada con parálisis cerebral pediátrica, Dysport es reconstituido con cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) y es administrado mediante inyección intramuscular como se detalló anteriormente.

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

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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, Dysport es reconstituido con cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 500 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante inyección intramuscular como se indicó anteriormente.

Blefaroespasmó y espasmo hemifacial:

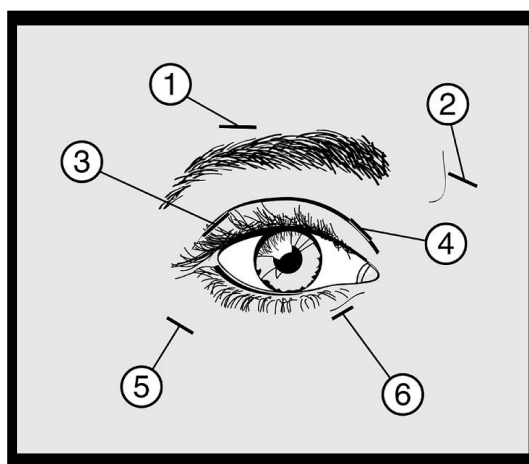
Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología

En un ensayo clínico sobre el uso de Dysport para el tratamiento del blefaroespasmio 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.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 con cloruro de sodio inyectable BP (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport (ver sección 6.6).

Dysport se administra mediante una inyección subcutánea medial y lateralmente en la unión de las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior e inferior de cada ojo, como se describió anteriormente.

Hiperhidrosis Axilar

Posología

La dosis inicial recomendada es de 100 unidades por axila. Si no se alcanza el efecto deseado, es posible administrar hasta 200 unidades por axila para inyecciones subsiguientes. La dosis máxima administrada no debe exceder las 200 unidades por axila.

Debe determinarse previamente el área a inyectar utilizando la prueba de Yodo-almidón. Ambas axilas deben ser lavadas y desinfectadas. A continuación se administran inyecciones intradérmicas en diez sitios, cada sitio recibe 10 unidades,



es decir, para administrar 100 unidades por axila. El efecto máximo debe verse en la segunda semana después de la inyección. En muchos casos, la dosis recomendada proporcionará una supresión adecuada de la secreción de sudor durante aproximadamente 48 semanas. El punto de tiempo para aplicaciones adicionales debe determinarse de manera individual según la necesidad clínica. Las inyecciones no deben repetirse con más frecuencia que cada 12 semanas. Existe alguna evidencia de un efecto acumulativo de dosis repetidas por lo que el tiempo de cada tratamiento para un paciente dado debe evaluarse individualmente.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de hiperhidrosis axilar en niños.

Forma de administración

Cuando se trata hiperhidrosis axilar, Dysport se reconstituye con solución de cloruro de sodio B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución que contiene 200 unidades por mL de Dysport. Dysport se administra mediante una inyección intradérmica como se describió anteriormente.

Hiperhidrosis Palmar

Posología

Adultos y ancianos: Para hiperhidrosis palmar, la dosis total utilizada es de 120 unidades por palma, distribuida en 6 a 25 puntos de inyección subcutánea distintos, 10 unidades por punto.

Forma de administración

Durante el tratamiento de hiperhidrosis palmar, el producto debe administrarse por medio de una inyección subdérmica, usualmente con una aguja de calibre 26, en las áreas hiperhidróticas previamente determinadas. Algunos estudios no utilizan anestésicos, otros utilizan la congelación local de la palma o bloqueos de los nervios medial y ulnar para minimizar el dolor.

Líneas glabellares moderadas a severas y/o líneas cantales laterales

Posología

El intervalo de tratamiento depende de la respuesta individual de cada paciente después de la evaluación.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

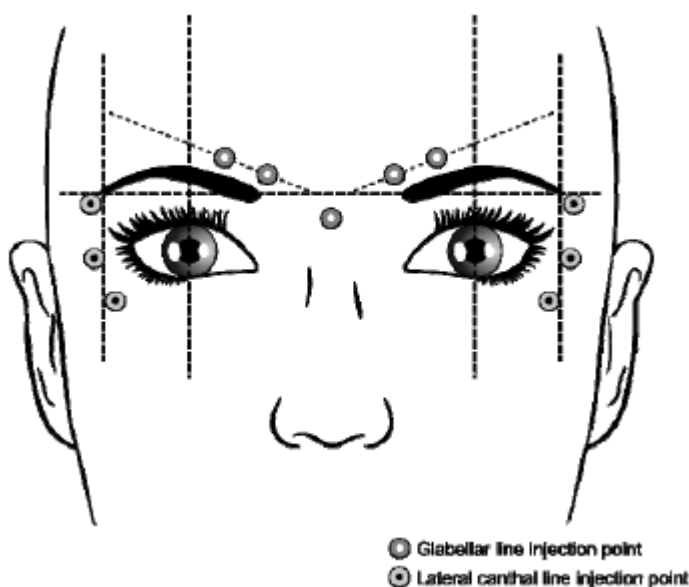


El intervalo de tratamiento con Dysport no debe ser más frecuente que cada tres meses.

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.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los puntos de referencia anatómicos pueden ser identificados más fácilmente si son observados y palpados con el ceño al máximo fruncimiento. Antes de la inyección, coloque el pulgar o el dedo índice firmemente debajo del borde orbital para evitar la extravasación debajo del borde orbital.

La aguja debe estar apuntada hacia arriba y medialmente durante la inyección. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, evitar las inyecciones cerca del músculo levator palpebrae superioris, en particular en pacientes con complejos más grandes del depresor de la frente (depresor 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 máxima sonrisa. Se debe tener cuidado para evitar inyectar los músculos zigomáticos mayor / menor para evitar la caída lateral de la boca y la sonrisa asimétrica.

Información General

En caso de que el tratamiento falle o el efecto disminuya tras inyecciones repetidas, métodos alternativos de tratamiento deben ser empleados. En caso de que el tratamiento falle después de la primera sesión de tratamiento, las siguientes estrategias pueden ser consideradas:

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Análisis de las causas de la falla, por ejemplo músculo inyectado incorrecto, técnica de inyección inapropiada, y formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina.
- Reevaluación de la relevancia del tratamiento con Dysport.

Se ha evaluado la eficacia y seguridad de las inyecciones repetidas de Dysport en líneas glabellares hasta 24 meses y hasta 8 ciclos repetidos de tratamiento y para líneas cantales laterales hasta 12 meses y hasta 5 ciclos de tratamiento repetidos.

Niños: La seguridad y eficacia de Dysport en el tratamiento de líneas glabellares moderadas a severas y líneas cantales laterales, en individuos menores de 18 años, no ha sido demostrada.

Forma de administración

Para líneas glabellares moderadas a severas o líneas cantales laterales, Dysport se reconstituye con solución de cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport (ver sección 6.6).

Dysport se administra mediante inyección intramuscular como se indicó anteriormente.

Nuevas precauciones y advertencias:

Se han reportado efectos adversos como resultado de la distribución de la toxina en sitios alejados del sitio de administración (ver sección 4.8), los cuales, en algunos casos están asociados con disfagia, neumonía y/o debilidad importante resultante, muy rara vez, con la muerte. Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden presentar debilidad muscular excesiva. El riesgo de ocurrencia de dichas reacciones adversas se puede reducir utilizando la dosis mínima efectiva posible y no excediendo la dosis máxima recomendada.

Dysport solamente debe ser usado con precaución y bajo estricta supervisión médica cercana en pacientes con evidencia clínica o sub-clínica de una marcada transmisión neuromuscular deficiente (por ejemplo, miastenia gravis). Estos pacientes pueden presentar un aumento en la sensibilidad a agentes como Dysport, lo cual puede provocar una debilidad muscular excesiva con las dosis terapéuticas. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes están en mayor riesgo de este efecto secundario.

Se han notificado casos muy raros de muerte, ocasionalmente en el contexto de disfagia, neumopatía (incluyendo pero no limitado a disnea, insuficiencia respiratoria, paro respiratorio) y/o en pacientes con astenia significativa después del tratamiento

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con toxina botulínica A o B. Los pacientes con trastornos resultantes de una transmisión neuromuscular defectuosa, dificultad para tragar o para respirar, están en más riesgo de experimentar estos efectos. En estos pacientes, el tratamiento debe ser administrado bajo el control de un especialista y sólo si el beneficio del tratamiento supera el riesgo.

Dysport debe administrarse con precaución a pacientes con problemas pre-existentes para deglutir o respirar, puesto que pueden empeorar después de la distribución del efecto de la toxina en los músculos relevantes. Se ha presentado aspiración en raras ocasiones y representa un riesgo durante el tratamiento de pacientes con afección respiratoria crónica.

No se debe exceder la posología y frecuencia recomendada para la administración de Dysport.

Los pacientes y sus cuidadores deben ser advertidos sobre la necesidad de tratamiento médico inmediato en caso de dificultades para deglutir, hablar o respirar.

Dysport no debe utilizarse para tratar la espasticidad en pacientes que han desarrollado una contractura fija.

Al igual que con cualquier inyección intramuscular, Dysport sólo debe utilizarse cuando sea estrictamente necesario en pacientes con tiempos de sangrado prolongado, infección o inflamación en el sitio de la inyección.

Dysport sólo debe usarse para tratar un único paciente, durante una única sesión. Las precauciones específicas deben ser tenidas en cuenta durante la preparación y administración del producto (ver sección 4.2) y para la inactivación y eliminación de cualquier resto de solución reconstituida (ver sección 6.6).

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.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe tener especial consideración antes de la inyección de pacientes quienes hayan experimentado una reacción alérgica previa a productos que contienen toxina botulínica tipo A. El mayor riesgo de una reacción alérgica debe considerarse en relación al beneficio del tratamiento.

Uso pediátrico

Para el tratamiento de la espasticidad asociada con parálisis cerebral en niños, Dysport solo debe usarse en niños de 2 años de edad o mayores. Los informes posteriores a la comercialización de una posible diseminación a distancia de la toxina se han notificado muy raramente en pacientes pediátricos con comorbilidades, predominantemente con parálisis cerebral. En general, la dosis utilizada en estos casos fue superior a la recomendada (ver sección 4.8).

Ha habido raros informes espontáneos de muerte a veces asociados con neumonía por aspiración en niños con parálisis cerebral grave después del tratamiento con toxina botulínica, incluso después de un uso no indicado en la etiqueta (por ejemplo, en el área del cuello). Se debe tener sumo cuidado al tratar a pacientes pediátricos que tienen debilidad neurológica significativa, disfagia o antecedentes recientes de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar. El tratamiento en pacientes con mal estado de salud subyacente debe administrarse solo si se considera que el beneficio potencial para el paciente individual supera los riesgos.

Nuevas reacciones adversas:

General

Se han reportado los efectos secundarios relacionados con la distribución de la toxina lejos del sitio de administración, tales como sequedad bucal, debilidad muscular exagerada, disfagia, aspiración/neumonía por aspiración, con desenlace fatal en algunos casos muy raros (ver sección 4.4). También se han reportado casos de hipersensibilidad después de su comercialización.

La frecuencia de las reacciones adversas reportadas en los ensayos controlados con placebo después de una sola administración se define como sigue:

Muy frecuentes > 1/10; Frecuentes > 1/100, < 1/10; Poco frecuentes > 1/1000, < 1/100; Raras > 1/10000, < 1/1000

Las siguientes reacciones adversas se observaron en pacientes tratados para una variedad de indicaciones que incluyen blefaroespasma, espasmo hemifacial, tortícolis



y espasticidad asociada con parálisis cerebral o accidente cerebrovascular/TBI e hiperhidrosis axilar:

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Rara	Amiotrofia neurálgica
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Poco frecuente	Picazón
	Rara	Sarpullido en la piel
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Astenia, fatiga, enfermedad similar a la influenza y reacciones en el lugar de la inyección (por ejemplo, dolor, moretones, prurito, edema)

Frecuencia de las reacciones adversas específicas por indicación

Adicionalmente, se reportaron las siguientes reacciones adversas específicas a las indicaciones individuales:

Espasticidad focal que afecta a las extremidades superiores

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente	Disfagia*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente	Debilidad muscular, dolor musculoesquelético, dolor en la extremidad

*La frecuencia de disfagia se obtuvo a partir de datos agrupados de estudios abiertos. La disfagia no se observó en los estudios doble ciego en la indicación de miembro superior en adulto.

Deformidad dinámica del pie equino debida a espasticidad focal en pacientes pediátricos ambulatorios con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
--------------------------------------	------------	---------------------------------



Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente	Mialgia, debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Incontinencia urinaria
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Enfermedad similar a la influenza, reacción en el lugar de la inyección (por ejemplo, dolor, eritema, moretones, etc.), alteración de la marcha, fatiga.
	Poco frecuente	Astenia
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento	Frecuente	Caídas

Tortícolis espasmódica

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Dolor de cabeza, mareo, paresia facial
Trastornos oculares	Frecuente	Visión borrosa, agudeza visual reducida
	Poco frecuente	Diplopía, ptosis
Trastornos respiratorios, torácicos y 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

Acta No. 12 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Poco frecuente	Atrofia muscular, trastornos en la mandíbula
--	----------------	--

La disfagia aparentemente está relacionada con la dosis y ocurre con mayor frecuencia luego de la inyección en el músculo esternocleidomastoideo. Se requerirá dieta blanda hasta que los síntomas desaparezcan. Se espera que estos efectos secundarios desaparezcan en dos a cuatro semanas.

Blefaroespasmos y espasmo hemifacial

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Paresis facial
	Poco frecuente	Parálisis del nervio VII
Trastornos oculares	Muy frecuente	Ptosis
	Frecuente	Diplopía, ojos secos, lagrimeo incrementado
	Raro	Oftalmoplejía
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuente	Edema de párpados
	Raro	Entropión

Los efectos secundarios pueden ocurrir debido a inyecciones profundas o mal aplicadas de Dysport paralizando temporalmente otros grupos de músculos cercanos.

Hiperhidrosis axilar

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuente	Sudoración compensatoria

Hiperhidrosis Palmar

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Puede presentarse debilidad de los músculos adyacentes y dolor en el sitio de inyección.

Líneas glabellares moderadas a severas

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Dolor de cabeza
	Frecuente	Paresia facial temporal (debido a la paresia temporal de los músculos faciales proximales a los sitios de inyección, describe predominantemente la paresia de la frente)
	Poco frecuente	Mareo
Trastornos oculares	Frecuente	Astenopía, ptosis parpebral, edema parpebral, aumento de lagrimeo, ojos secos, contracciones musculares (espasmos en los músculos alrededor de los ojos)
	Poco frecuente	Trastornos visuales, visión borrosa, diplopía
	Raros	Trastornos del movimiento de los ojos
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Poco frecuente	Prurito, rash
	Raros	Urticaria
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Muy frecuente	Reacciones en el sitio de inyección (ej. Eritema, edema, irritación, rash, prurito, parestesia, dolor, molestias, escozor y contusión)
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Hipersensibilidad

Líneas cantales laterales moderadas a severas

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Dolor de cabeza, Paresia facial temporal (paresia temporal de los músculos faciales próximos al sitio de inyección)
Trastornos oculares	Frecuente	Edema parpebral, ptosis parpebral.
	Poco Frecuente	Ojo seco
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Reacciones en el sitio de inyección (ej. Hematoma, prurito y edema)

Reporte de sospecha de reacciones adversas

Informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite la supervisión continua del balance beneficio/riesgo del medicamento. Si presenta cualquier tipo de evento adverso con el uso de este producto, consulte a su médico tratante y repórtelo a farmacovigilancia@biopasgroup.com o al teléfono +18003491490 o en la página web <http://www.biopasgroup.com/farmacovigilancia/>.

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

3.5.2 REPATHA® 140 MG/ML

Expediente : 20087350
Radicado : 20181138499 / 20191082004
Fecha : 03/05/2019
Interesado : Amgen Biotecnologica S.A.S.

Composición:

Cada mL de solución inyectable contiene 140mg de Evolocumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Nuevas indicaciones:

Prevención de eventos cardiovasculares

En adultos mayores de 40 años con dislipidemias refractaria y enfermedad cardiovascular establecida, para reducir el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y revascularización coronaria.

Hiperlipidemia primaria

Repatha está indicado como adyuvante de la dieta y dosis máximas toleradas de estatina para el tratamiento de adultos con hipercolesterolemia familiar heterocigota o enfermedad cardiovascular aterosclerótica que requieren disminución adicional de colesterol ldl (ldl-c).

Hipercolesterolemia familiar homocigota

Repatha está indicado como adyuvante de la dieta y otras terapias hipolipemiantes (p.ej., estatinas, ezetimibe, aféresis de ldl) en adultos o adolescentes a partir de los 13 años con hipercolesterolemia familiar homocigota (hofh) que requieren disminución adicional del colesterol ldl (ldl-c).

El efecto de evolocumab sobre la mortalidad cardiovascular no está determinado.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento.

Precauciones y advertencias: hable con su médico o farmacéutico antes de utilizar repatha

Si utiliza repatha en combinación con una estatina y otros medicamentos para disminuir el colesterol lea el inserto del empaque de esos medicamentos en particular.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019002220 emitido mediante evaluación por parte del Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de Comisión Revisora en revisión del Inserto e Información Para Prescribir IPP Versión 03 de julio de 2018, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión 4 de abril de 2019
- Información para prescribir Versión 4 de abril de 2019

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosis recomendada

La dosis subcutánea recomendada de Repatha en adultos con enfermedad cardiovascular establecida, adultos con hiperlipidemia primaria con enfermedad cardiovascular aterosclerótica o con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HeFH, por sus siglas en inglés) es de 140 mg cada 2 semanas o de 420 mg una vez al mes, basada en la preferencia del paciente por la frecuencia de dosificación y el volumen de inyección. Cuando se modifican los regímenes de dosis, administrar la primera dosis del nuevo régimen en la siguiente fecha programada del régimen anterior.

La dosis subcutánea recomendada de Repatha en pacientes con HoFH es 420 mg una vez al mes. En pacientes con HoFH, se deberán medir los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) 4 a 8 semanas después de iniciar Repatha, ya que la respuesta a la terapia dependerá del nivel de la función del receptor LDL.

Al monitorear LDL-C en pacientes recibiendo 420 mg de Repatha una vez al mes, tenga en cuenta que en algunos pacientes el LDL-C puede variar considerablemente durante el intervalo de dosificación.

Si se omite una de las dosis, instruir al paciente para administrar Repatha dentro de 7 días a partir de la dosis omitida y que reanude el esquema original del paciente.

Si no se administra una de las dosis de cada 2 semanas dentro de 7 días, instruir al paciente para que espere hasta la siguiente dosis en el esquema original.

- Si una de las dosis mensuales no se administra dentro de 7 días, instruir al paciente para que administre la dosis y comience un esquema nuevo con base en esta fecha.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, para pacientes con insuficiencia renal severa (TFGe <30 mL/min/1,73 m²).

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, para pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa.

Instrucciones importantes de administración

- La dosis de 420 mg de Repatha puede ser administrada:
 - Aplicando 3 inyecciones consecutivamente dentro de 30 minutos usando el autoinyector prellenado de un solo uso o la jeringa prellenada de un solo uso.
- Proporcionar entrenamiento apropiado a los pacientes y/o cuidadores sobre cómo preparar y administrar Repatha previo a su uso, de acuerdo con las Instrucciones de uso, incluyendo técnica aséptica. Instruir a los pacientes y/o cuidadores para leer y seguir las Instrucciones de uso cada vez que utilicen Repatha.
- Mantener Repatha en el refrigerador. Previo a su uso, permita que Repatha llegue a la temperatura ambiente por al menos 30 minutos para el autoinyector prellenado de un solo uso o jeringa prellenada de un solo uso. No caliente de ninguna otra manera. Si se retira de refrigeración, Repatha debe conservarse a una temperatura ambiente controlada (hasta 30°C) en su empaque original y deberá utilizarse dentro de los 30 días siguientes.
- Inspeccionar visualmente Repatha en busca de partículas y alteración de la coloración previo a su administración. Repatha es una solución clara a opalescente, incolora a amarillo pálido. No usar si la solución está turbia o presenta alteración de la coloración o contiene partículas.
- Administrar Repatha subcutáneamente dentro de las áreas del abdomen, muslo, o brazo superior que no estén sensibles, con hematomas, enrojecidas, o endurecidas usando una jeringa prellenada de un solo uso o un autoinyector prellenado de un solo uso.
- No administrar en simultáneo Repatha con otros fármacos inyectables en el mismo sitio de administración.
- Rotar el sitio de cada administración subcutánea.

Nuevas precauciones y advertencias:

Hable con su médico o farmacéutico antes de utilizar Repatha.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si utiliza Repatha en combinación con una estatina y otros medicamentos para disminuir el colesterol, por favor lea el inserto del empaque de esos medicamentos en particular.

Insuficiencia renal

La experiencia del uso con Repatha en pacientes con insuficiencia renal severa (definida como TFGe <30 mL/min/1,73 m²) es limitada. Repatha se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, se observó una reducción en la exposición total a evolocumab que puede dar lugar a una disminución del efecto sobre la reducción de los niveles de LDL-C. Por lo tanto, en estos pacientes se debe garantizar un estrecho seguimiento.

Los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) no se han estudiado. Repatha se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Caucho natural seco

Repatha 140 mg solución inyectable en jeringa prellenada: La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada de vidrio está fabricada con caucho natural seco (un derivado del látex), que puede causar reacciones alérgicas.

Repatha 140 mg solución inyectable en autoinyector prellenado: la cubierta de la aguja del autoinyector prellenado está hecha de caucho natural seco (un derivado del látex), que puede causar reacciones alérgicas.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, esto es, esencialmente "exento de sodio".

Reacciones alérgicas

Se han informado reacciones de hipersensibilidad (p. ej., erupción, urticaria) en pacientes tratados con Repatha, incluidas algunas que conllevaron a interrupción de la terapia. Si se presentan signos o síntomas de reacciones alérgicas serias, interrumpir el tratamiento con Repatha, utilizar el tratamiento de referencia y monitorear hasta que los signos y síntomas se resuelvan.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se discuten también en otras secciones del etiquetado:

- Reacciones alérgicas

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo una amplia variedad de condiciones, las frecuencias de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las frecuencias en los ensayos clínicos de otro medicamento y podrían no reflejar las frecuencias observadas en la práctica clínica.

Reacciones adversas en adultos con hiperlipidemia primaria y en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Repatha en 8 ensayos controlados con placebo que incluyeron 2.651 pacientes tratados con Repatha, incluidos 557 expuestos durante 6 meses y 515 expuestos durante 1 año (mediana de la duración del tratamiento de 12 semanas). La edad promedio de la población fue 57 años, 49% de la población eran mujeres, 85% blancos, 6% negros, 8% asiáticos y 2% de otras razas.

Reacciones adversas en un ensayo controlado de 52 semanas

En un ensayo controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego de 52 semanas (estudio 3 [DESCARTES]), 599 pacientes recibieron 420 mg de Repatha vía subcutánea una vez al mes. La edad promedio fue 56 años (rango: 22 a 75 años), 23% eran mayores de 65 años, 52% mujeres, 80% blancos, 8% negros, 6% asiáticos; 6% identificados como etnicidad hispana. En la tabla 1 se presentan las reacciones adversas reportadas en al menos 3% de los pacientes tratados con Repatha y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo en DESCARTES. Las reacciones adversas llevaron a la interrupción del tratamiento en 2,2% de los pacientes tratados con Repatha y 1% de los pacientes tratados con placebo. La reacción adversa más frecuente que conllevó a la interrupción del tratamiento con Repatha y que se presentó a una frecuencia mayor que con placebo fue mialgia (0,3% versus 0% para Repatha y placebo, respectivamente).

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1. Reacciones adversas que ocurrieron en 3% o más de los pacientes tratados con Repatha y con mayor frecuencia que con placebo en DESCARTES

	Placebo (N = 302) %	Repatha (N = 599) %
Nasofaringitis	9,6	10,5
Infección en las vías respiratorias altas	6,3	9,3
Influenza	6,3	7,5
Dolor de espalda	5,6	6,2
Reacciones en el área de inyección†	5,0	5,7
Tos	3,6	4,5
Infección en las vías urinarias	3,6	4,5
Sinusitis	3,0	4,2
Cefalea	3,6	4,0
Mialgia	3,0	4,0
Mareo	2,6	3,7
Dolor musculoesquelético	3,0	3,3
Hipertensión	2,3	3,2
Diarrea	2,6	3,0
Gastroenteritis	2,0	3,0

†incluye eritema, dolor, hematomas.

Reacciones adversas en siete ensayos controlados agrupados de 12 semanas

En siete ensayos agrupados, controlados con placebo, aleatorizados, doble ciegos de 12 semanas, 993 pacientes recibieron 140 mg de Repatha vía subcutánea cada 2 semanas y 1.059 pacientes recibieron 420 mg de Repatha vía subcutánea mensualmente. La edad promedio fue 57 años (rango: 18 a 80 años), 29% eran mayores de 65 años, 49% mujeres, 85% blancos, 5% negros, 9% asiáticos; 5% identificados como etnicidad hispana. En la tabla 2 se presentan las reacciones

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



adversas reportadas en al menos 1% de los pacientes tratados con Repatha, y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo.

Tabla 2. Reacciones adversas que ocurrieron en más del 1% de los pacientes tratados con Repatha y con mayor frecuencia que con placebo en los estudios agrupados de 12 semanas

	Placebo (N = 1.224) %	Repatha† (N = 2.052) %
Nasofaringitis	3,9	4,0
Dolor de espalda	2,2	2,3
Infección en las vías respiratorias altas	2,0	2,1
Artralgia	1,6	1,8
Náusea	1,2	1,8
Fatiga	1,0	1,6
Espasmos musculares	1,2	1,3
Infección en las vías urinarias	1,2	1,3
Tos	0,7	1,2
Influenza	1,1	1,2
Contusión	0,5	1,0

†140 mg cada 2 semanas y 420 mg una vez al mes combinados.

Reacciones adversas en ocho ensayos agrupados controlados (siete ensayos de 12 semanas y un ensayo de 52 semanas)

Las reacciones adversas descritas a continuación son de una combinación de un ensayo de 52 semanas (DESCARTES) y siete ensayos de 12 semanas. El promedio y la mediana de las duraciones de la exposición a Repatha en esta combinación de ocho ensayos fueron 20 semanas y 12 semanas, respectivamente.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones locales en el área de inyección

Las reacciones en el área de inyección ocurrieron en 3,2% y 3,0% de los pacientes tratados con Repatha y en los pacientes tratados con placebo, respectivamente. Las reacciones más frecuentes en el área de inyección fueron eritema, dolor y hematomas. Las proporciones de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones locales en el área de inyección en los pacientes tratados con Repatha y los pacientes tratados con placebo fueron 0,1% y 0%, respectivamente.

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas ocurrieron en 5,1% y 4,7% de los pacientes tratados con Repatha y los pacientes tratados con placebo, respectivamente. Las reacciones alérgicas más frecuentes fueron erupción (1,0% versus 0,5% para Repatha y placebo, respectivamente), eczema (0,4% versus 0,2%), eritema (0,4% versus 0,2%) y urticaria (0,4% versus 0,1%).

Reacciones adversas en el estudio de desenlaces cardiovasculares

En un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de desenlaces cardiovasculares (estudio 1 [Estudio de desenlaces cardiovasculares con Repatha, FOURIER]), 27.525 pacientes recibieron al menos una dosis de Repatha o placebo. La edad promedio fue 62,5 años (rango: 40 a 86 años), 45% tenían 65 años o más, 9% tenían 75 años o más, 25% mujeres, 85% blancos, 2% negros y 10% asiáticos; 8% identificados como etnicidad hispana. Los pacientes fueron expuestos a Repatha o placebo por una mediana de 24,8 meses; 91% de los pacientes estuvo expuesto por ≥ 12 meses, 54% estuvo expuesto por ≥ 24 meses y 5% estuvo expuesto por ≥ 36 meses.

El perfil de seguridad de Repatha en este estudio fue generalmente consistente con el perfil de seguridad descrito anteriormente en los estudios controlados de 12 y 52 semanas que incluyeron pacientes con hiperlipidemia primaria. Los eventos adversos serios ocurrieron en 24,8% y 24,7% de los pacientes tratados con Repatha y tratados con placebo, respectivamente. Los eventos adversos llevaron a la interrupción del tratamiento del estudio en 4,4% de los pacientes asignados a Repatha y en 4,2% asignados a placebo. Las reacciones adversas frecuentes ($> 5\%$ de los pacientes tratados con Repatha y ocurriendo con mayor frecuencia que con placebo) incluyeron diabetes mellitus (8,8% Repatha, 8,2% placebo), nasofaringitis (7,8% Repatha, 7,4% placebo), e infección en las vías respiratorias altas (5,1% Repatha, 4,8% placebo).

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Entre los 16.676 pacientes sin diabetes mellitus en la línea de base, la incidencia de diabetes mellitus de inicio reciente durante el estudio fue 8,1% en los pacientes asignados a Repatha comparados con 7,7% en los asignados a placebo.

Reacciones adversas en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota

En un ensayo controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego de 12 semanas, de 49 pacientes con HoFH (estudio 5 [TESLA]), 33 pacientes recibieron 420 mg de Repatha vía subcutánea una vez al mes. La edad promedio fue 31 años (rango: 13 a 57 años), 49% eran mujeres, 90% blancos, 4% asiáticos y 6% de otras razas. Las reacciones adversas que ocurrieron en al menos dos (6,1%) de los pacientes tratados con Repatha y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo, incluyeron:

- Infección en las vías respiratorias altas (9,1% versus 6,3%)
- Influenza (9,1% versus 0%)
- Gastroenteritis (6,1% versus 0%)
- Nasofaringitis (6,1% versus 0%)

Inmunogenicidad

Como es el caso con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de presentar inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede verse influenciada por muchos factores, incluyendo la metodología del ensayo, la manipulación de las muestras, el tiempo de recolección de las muestras, medicamentos concomitantes y enfermedades subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos a Repatha en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o a otros medicamentos puede ser mal interpretada.

Se ha evaluado la inmunogenicidad de Repatha utilizando inmunoanálisis de detección por electroquimioluminiscencia en puente para detección de anticuerpos de unión anti-fármaco. Se realizó un ensayo biológico in vitro para detección de anticuerpos neutralizantes en los pacientes con resultados séricos positivos en el inmunoanálisis de detección.

En estudios clínicos agrupados controlados con placebo y con activo, 0,3% (48 de 17.992) de los pacientes tratados con al menos una dosis de Repatha tuvieron



pruebas positivas para el desarrollo de anticuerpos de unión. Los pacientes con resultados séricos positivos para anticuerpos de unión fueron evaluados posteriormente y ningún paciente tuvo pruebas positivas para la presencia de anticuerpos neutralizantes.

La presencia de anticuerpos de unión anti-fármaco no afectó el perfil farmacocinético, la respuesta clínica o la seguridad de Repatha, pero las consecuencias a largo plazo de continuar el tratamiento con Repatha en la presencia de anticuerpos de unión anti-fármaco son desconocidas.

Experiencia postcomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de Repatha posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

- Angioedema

Enfermedad similar a la influenza.

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

3.6. RENOVAIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1 AVAXIM 160 U

Expediente : 213330
Radicado : 20181223746 / 20191089411
Fecha : 14/05/2019
Interesado : Sanofi Pasteur S.A

Composición:

Cada 0.5mL de suspensión contiene 160U de Virus de la Hepatitis A inactivado

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Avaxim 160U está indicado para la inmunización activa contra la infección causada por el virus de la hepatitis a, para la prevención de la infección provocada por el virus de la hepatitis a en adolescentes a partir de 16 años y en adultos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes o a la neomicina (que puede estar presente en cada dosis como trazas debido a su empleo durante la fabricación).

Hipersensibilidad tras una inyección previa de la vacuna.

Debe posponerse la vacunación en caso de enfermedad febril aguda grave.

Precauciones y advertencias:

Como con todas las vacunas inyectables, se recomienda disponer de un tratamiento médico apropiado y de vigilar al sujeto en caso de una posible reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

AVAXIM 160 U no se ha estudiado en pacientes que presentan inmunidad disminuida.

Se puede producir síncope (desmayo), como reacción psicógena a la inyección con una aguja después, o incluso antes, de cualquier vacunación especialmente en adolescentes. Puede venir acompañada de varios signos neurológicos como trastornos transitorios de la visión, parestesia y movimientos tónico-clónicos de las extremidades durante la fase de recuperación. Es importante contar con medidas de prevención para evitar cualquier lesión en caso de desmayo.

Un tratamiento inmunosupresor o un estado de inmunodeficiencia puede inducir una disminución de la respuesta inmunitaria a la vacuna. Se recomienda por lo tanto, esperar la finalización del tratamiento para vacunar o bien, asegurarse de la buena protección del sujeto. Sin embargo, la vacunación de los sujetos que presentan una inmunodepresión crónica, como una infección por el VIH, está recomendada a pesar de que la respuesta inmune pueda ser limitada.

Dado el tiempo de incubación de la hepatitis A, la infección podría estar presente, aunque asintomática, en el momento de la vacunación. No se ha documentado el efecto de la administración de AVAXIM 160 U durante el periodo de incubación de la hepatitis A. En ese caso, puede ocurrir que la vacunación no tenga efecto sobre el desarrollo de la hepatitis A.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La utilización de esta vacuna en sujetos que tienen una afección hepática deberá ser considerada con atención, dado que no se ha efectuado ningún estudio en estos sujetos.

Como con todas las vacunas, puede no obtenerse una respuesta inmunitaria protectora en todas las personas vacunadas.

La vacuna no protege contra la infección provocada por el virus de la hepatitis B, de la hepatitis C, de la hepatitis E o por otros agentes patógenos conocidos del hígado.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas se derivan de estudios clínicos y de la experiencia posterior a la comercialización en el mundo.

Las reacciones adversas están clasificadas en términos de frecuencia según la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$), incluidos los casos aislados.

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefaleas.

Frecuencia no conocida: síncope vasovagal en respuesta a la inyección.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas, vómitos, disminución del apetito, diarreas, dolores abdominales.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: urticaria, erupción asociada o no de un prurito.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: mialgias, artralgias.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: astenia, dolor ligero en el lugar de inyección.

Frecuentes: fiebre leve.

Poco frecuentes: eritema en el lugar de inyección.

Raras: nódulo en el lugar de inyección.

Exploraciones complementarias

Raras: aumento de las transaminasas séricas (ligero y transitorio).

Las reacciones se informaron con menos frecuencia después de la dosis de refuerzo que después de la primera dosis.

Esta vacuna es igualmente bien tolerada tanto en sujetos seropositivos contra el virus de la hepatitis A, como en sujetos seronegativos.

Interacciones:

Se puede practicar la administración simultánea de inmunoglobulinas con esta vacuna en dos lugares separados. Las tasas de seroprotección no se modifican, pero los títulos de anticuerpos pueden ser inferiores a los obtenidos cuando esta vacuna es administrada sola.

Cuando la administración concomitante se considere necesaria, no debe mezclarse AVAXIM 160 U con otras vacunas en una misma jeringa: las otras vacunas deben administrarse en lugares diferentes con jeringas y agujas diferentes.

Dado que esta vacuna está inactivada, la asociación con otra(s) vacuna(s) inactivada(s) utilizando un lugar de inyección diferente no provoca en general interferencia.

Esta vacuna puede administrarse simultáneamente, pero en dos lugares separados, con una vacuna antitifoídica polisacárida (Typhim Vi) sin que la respuesta inmunitaria de los antígenos a una u otra sea modificada.

Esta vacuna puede ser administrada simultáneamente, pero en dos lugares separados, con la vacuna viva contra la fiebre amarilla.

Esta vacuna puede ser utilizada como refuerzo en personas que hayan sido primovacunadas con otra vacuna inactivada contra la hepatitis A.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:
Posología

La dosis recomendada para los sujetos a partir de los 16 años es de 0,5 ml.

La protección inicial se obtiene tras una sola inyección.

Para obtener una protección a largo plazo contra las infecciones causadas por el virus de la hepatitis A, en adolescentes a partir de los 16 años y adultos, debe administrarse una segunda dosis (refuerzo), preferentemente de 6 a 12 meses después de la primera vacunación, y puede hacerse hasta 36 meses después de la primera vacunación. Se calcula que los anticuerpos anti-VHA tienen una persistencia de varios años (durante más de 10 años) tras la segunda dosis (refuerzo).

Esta vacuna puede administrarse igualmente en dosis de refuerzo de la vacunación contra la hepatitis A en sujetos a partir de los 16 años que hayan recibido una primera inyección con la vacuna combinada antitifoidea (polisacarida Vi purificada) y hepatitis A (inactivada) de 6 a 36 meses antes.

Población pediátrica

No procede

Forma de administración

Esta vacuna debe administrarse por vía intramuscular (IM). El lugar de la inyección que se recomienda es la región del deltoides.

Excepcionalmente, se podrá administrar la vacuna por vía subcutánea en pacientes con trombocitopenia o con riesgo de hemorragia.

La vacuna no debe administrarse en el músculo glúteo dada la cantidad variable en el tejido graso de esta zona, que puede causar una variabilidad en la eficacia de la vacuna.

No inyectar por vía intravascular: comprobar que la aguja no penetra en un vaso sanguíneo.

No inyectar por vía intradérmica.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019003953 emitido mediante Acta No. 01 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.2, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181223746
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181223746

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto el interesado allego alcance.

3.6.2. TRESIBA® 100UI/ML

Expediente : 20059262
Radicado : 20191077871
Fecha : 26/04/2019
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S.

Composición:

Cada ml de solución contiene 100 unidades de insulina degludec

Forma farmacéutica: Solución para inyección en pluma pre-llenada (FlexTouch®).

Indicaciones:

Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad.

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Hipoglucemia:

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La omisión de una comida o un ejercicio físico extenuante no planificado puede llevar a hipoglucemia. Se puede presentar hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con la necesidad de insulina. Los pacientes cuyo control de glucosa en sangre mejora sustancialmente (p.ej. por la intensificación de la terapia insulínica) pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia y se les debe advertir al respecto. Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y la fiebre, normalmente aumentan los requerimientos de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes en los riñones, enfermedades hepáticas o que afecten la glándula adrenal, pituitaria o tiroides pueden necesitar cambios en la dosis de insulina. Al igual que con otros productos de insulina basal, el efecto prolongado de tresiba® puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.

Hiperoglucemia:

Se recomienda la administración de insulina de acción rápida en situaciones de hiperoglucemia severa. Una dosis inadecuada y/o la suspensión del tratamiento en los pacientes que necesitan insulina pueden llevar a hiperoglucemias y potencialmente a una cetoacidosis diabética. Adicionalmente, las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones pueden conducir a hiperoglucemia, causando por lo tanto un aumento en los requerimientos de insulina. Normalmente, los primeros síntomas de hiperoglucemia se desarrollan gradualmente durante un período de horas o días. Incluyen sed, aumento en la frecuencia de la orina, náusea, vómito, somnolencia, resequead y enrojecimiento de la piel, resequead de la boca, y pérdida del apetito, al igual que olor a acetona en la boca. En la diabetes mellitus tipo 1, los eventos hiperoglucémicos no tratados eventualmente conducen a cetoacidosis diabética, la cual es potencialmente fatal.

Cambio desde otros productos medicinales de insulina:

El cambio de un paciente a otro tipo, marca o fabricante de insulina debe ser hecho bajo supervisión médica y puede resultar en la necesidad de un cambio en la dosis.

Combinación de tiazolidinedionas y productos medicinales de insulina:

Se han informado casos de insuficiencia cardíaca al usar tiazolidinedionas combinadas con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Es necesario recordar esto si se está considerando tratamiento combinando de tiazolidinedionas y tresiba®. Si se utiliza esta combinación, los pacientes deben ser observados por signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, ganancia de peso y edema. Se debe discontinuar el uso de

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tiazolidinedionas si se presenta empeoramiento de los síntomas cardíacos.

Trastorno ocular:

La intensificación de la terapia insulínica con una abrupta mejoría del control glucémico puede estar asociada a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que una mejoría a largo plazo del control glucémico disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Anticuerpos contra la insulina:

La administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos contra la insulina. En raras ocasiones, la presencia de tales anticuerpos contra la insulina puede requerir de un ajuste de la dosis de insulina para corregir la tendencia a la hiperglucemia o a la hipoglucemia.

Fertilidad, embarazo y lactancia Embarazo

No existe experiencia clínica sobre el uso de tresiba® en mujeres embarazadas los estudios en reproducción animal no han revelado ninguna diferencia entre insulina degludec y la insulina humana en relación con la embriotoxicidad y la teratogenicidad. En general, se recomienda el control intensificado de la glucosa en sangre y el monitoreo de las mujeres embarazadas con diabetes a lo largo de todo el embarazo y al considerar el embarazo. Los requerimientos de insulina normalmente disminuyen en el primer trimestre y aumentan gradualmente durante el segundo y tercer trimestre. Después del parto, los requerimientos de insulina normalmente vuelven a los valores previos al embarazo

Lactancia

No existe experiencia clínica con tresiba® durante la lactancia. En ratas, la insulina degludec fue excretada en la leche; la concentración en la leche fue menor que la del plasma. Se desconoce si la insulina degludec se excreta en la leche materna. No se anticipan efectos metabólicos en el neonato/bebé amamantado.

Fertilidad

Los estudios de reproducción animal con insulina degludec no han revelado ningún efecto adverso sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

La capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar puede verse deteriorada como resultado de la hipoglucemia. Esto puede constituir un riesgo en situaciones

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en las cuales estas habilidades son de especial importancia (p.ej. al conducir un vehículo o manejar maquinaria). Los pacientes deben ser advertidos para que tomen precauciones a fin de evitar la hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos que tienen poca o ninguna conciencia sobre los signos de advertencia de hipoglucemia o que tienen periodos frecuentes de hipoglucemia. Se debe considerar la conveniencia de conducir bajo estas circunstancias.

Reacciones adversas:

RAM en estudios clínicos

Las reacciones adversas presentadas a continuación están basadas en los datos de estudios clínicos y se clasifican de acuerdo con MedDRA de clasificación por órganos y sistemas.

Clasificación por órganos y sistemas	Término preferido	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	0,05%
	Urticaria	0,05%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia	93,0% a 99,4% en pacientes con diabetes tipo 1 17,3% a 81,9% en pacientes con diabetes tipo 2
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Lipodistrofia	0,2%
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Reacciones en el sitio de inyección	2,4%
	Edema periférico	0,4%

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas Trastornos del sistema inmunológico

Las insulinas pueden producir reacciones alérgicas. Las reacciones alérgicas inmediatas a la propia insulina o a los excipientes pueden poner en peligro la vida del paciente.

Con Tresiba®, raramente se reportaron casos de hipersensibilidad (manifestada con inflamación de la lengua y los labios, diarrea, náuseas, cansancio y prurito) y urticaria.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipoglucemia

Se puede producir hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado elevada con respecto al requerimiento de insulina. La hipoglucemia grave puede provocar pérdida del conocimiento y/o convulsiones que pueden causar el deterioro temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia por lo general aparecen de manera repentina. Pueden incluir sudor frío, piel fría y pálida, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio o debilidad inusuales, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, apetito excesivo, cambios en la visión, cefalea, náuseas y palpitaciones.

Lipodistrofia

La lipodistrofia (incluidas la lipohipertrofia y la lipoatrofia) se puede producir en el sitio de inyección. La rotación continua del sitio de inyección en un área específica puede reducir el riesgo de presentar estas reacciones.

Reacciones en el sitio de inyección

Las reacciones en el lugar de inyección (incluidos hematomas, dolor, hemorragia, eritema, nódulos, hinchazón, decoloración, prurito, calor y abultamiento en el sitio de inyección) se presentaron en pacientes tratados con Tresiba®. Estas reacciones son habitualmente leves y transitorias y, normalmente desaparecen a lo largo de un tratamiento continuo.

Población pediátrica

Se ha administrado Tresiba® a niños y adolescentes menores de 18 años para investigar las propiedades farmacocinéticas. Se ha demostrado la eficacia y seguridad en un estudio a largo plazo con niños de 1 a menos de 18 años de edad. La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en la población pediátrica no muestran diferencias con respecto a la experiencia con la población diabética general.

Otras poblaciones especiales

Con base en los resultados de los estudios clínicos, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas observadas en los pacientes de edad avanzada y en los pacientes con insuficiencia renal o hepática no muestran ninguna diferencia con la población general, en la cual existe una mayor experiencia.

Interacciones: NA

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Tresiba® es una insulina basal de acción ultra-larga para administración subcutánea una vez al día en cualquier momento del día, preferiblemente a la misma hora todos los días.

La potencia de los análogos de insulina, incluyendo la insulina degludec, se expresa en unidades (U). Una (1) unidad (U) de insulina degludec corresponde a 1 unidad internacional (UI) de insulina humana, 1 unidad de insulina glargina (100 unidades/ml) o 1 unidad de insulina detemir.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, Tresiba® se puede administrar sola o en combinación con cualquier medicamento antidiabético oral, agonistas de los receptores de GLP-1 y bolos de insulina.

En la diabetes mellitus tipo 1, Tresiba® se debe combinar con insulina de corta/rápida acción para cubrir los requerimientos de insulina durante las comidas.

Tresiba® se debe dosificar de acuerdo con las necesidades de cada paciente. Se recomienda optimizar el control glucémico ajustando la dosis con base en el nivel de glucosa plasmática en ayunas.

Como ocurre con todos los productos de insulina, podría ser necesario el ajuste de la dosis si los pacientes realizan mayor actividad física, cambian su dieta habitual o padecen de enfermedades concomitantes.

Tresiba® 100 unidades/ml y Tresiba® 200 unidades/ml, solución para inyección en pluma prellenada.

Tresiba® está disponible en dos concentraciones. En ambas, la dosis necesaria se selecciona en unidades, sin embargo, los incrementos de la dosis, difieren entre las dos concentraciones de Tresiba®.

- Con Tresiba® 100 unidades/ml, se puede administrar una dosis de 1-80 unidades por inyección, en incrementos de 1 unidad.
- Con Tresiba® 200 unidades/ml, se puede administrar una dosis de 2-160 unidades por inyección, en incrementos de 2 unidades. La dosis se proporciona en la mitad

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



del volumen de los productos de insulina basal de 100 unidades/ml.

El contador de dosis muestra el número de unidades sin importar la concentración, y no se debe realizar ningún tipo de conversión de la dosis cuando se cambia un paciente a una nueva concentración.

Flexibilidad en la hora de administración

En ocasiones cuando no es posible la administración a la misma hora del día, Tresiba® permite flexibilidad en el horario de la administración de la insulina. Se debe asegurar que transcurran al menos 8 horas entre las inyecciones. No existe experiencia clínica respecto a la flexibilidad en el horario de administración de Tresiba en niños y adolescentes.

Para los pacientes que olvidan administrarse una dosis es aconsejable que, tan pronto se den cuenta de ello, se la administren y a continuación reanuden su programa de dosis habitual una vez al día.

Inicio

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

La dosis diaria inicial recomendada es de 10 unidades seguidas de ajustes individuales en la dosis.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Tresiba® se debe administrar una vez al día en combinación con otra insulina de acción rápida durante las comidas y requiere posteriores ajustes individuales en la dosis.

Transferencia desde otras insulinas

Se recomienda un estricto control glucémico durante la transferencia y en las semanas posteriores al cambio. Podría ser necesario el ajuste de las dosis y la hora de administración de la insulina de corta o rápida acción u otros tratamientos antidiabéticos concomitantes.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

En pacientes con diabetes tipo 2 que están recibiendo un tratamiento una vez al día con insulina basal, bolo-basal, premezclas o mezclada por el paciente, el cambio de la insulina basal a Tresiba® puede realizarse unidad a unidad basándose en la dosis previa de insulina basal seguido por un ajuste individual de la dosis

Se debe considerar la reducción del 20% en base a la dosis previa de insulina

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



basal, seguida de ajustes individuales de la dosis cuando:

- se cambia a Tresiba® desde insulina basal dos veces al día.
- se cambia a Tresiba® desde insulina glargina (300 unidades/ml). Pacientes con diabetes mellitus tipo 1

En pacientes con diabetes tipo 1, se debe considerar la reducción de la dosis del 20% en base a la dosis de insulina basal previa, o al componente basal del régimen de infusión subcutánea continua de insulina, con posteriores ajustes de la dosis de manera individual en función de la respuesta glucémica.

Uso de Tresiba® en combinación con agonistas del receptor de GLP-1 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Cuando se adiciona Tresiba® a agonistas del receptor de GLP-1, la dosis inicial diaria recomendada es de 10 unidades, seguida de ajustes individuales de la dosis. Cuando se adicionan agonistas del receptor de GLP-1 a Tresiba®, se recomienda reducir la dosis de Tresiba® en 20% para minimizar el riesgo de hipoglucemia. Posteriormente, se debe ajustar la dosis. Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

Tresiba® se puede utilizar en pacientes de edad avanzada. Se debe intensificar el control glucémico y ajustar la dosis de insulina de manera individual

Insuficiencia renal y hepática

Tresiba® se puede utilizar en pacientes con insuficiencia renal y hepática. Se debe intensificar control glucémico y ajustar la dosis de insulina de manera individual.

Población pediátrica:

Tresiba® se puede utilizar en adolescentes y niños mayores de 1 año de edad. Cuando se cambia de insulina basal a Tresiba®, se deberá considerar la reducción de la dosis de insulina basal y de bolo de insulina de manera individual para minimizar el riesgo de hipoglucemia.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Evaluación farmacológica
- Inserto profesional y pacientes allegado mediante radicado No. 20191077871
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191077871

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

3.6.3. FEIBA 1000U/20 mL

Expediente : 20007747
Radicado : 20191087177
Fecha : 10/05/2019
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.

Composición:

Cada mL contiene 50U de Factor VIII inhibidor activado por bypass

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de hemorragias y en intervenciones quirúrgicas en: pacientes con hemofilia tipo a con inhibidor del factor viii. Pacientes con hemofilia tipo b con inhibidor del factor ix, también es usado en combinación con concentrado del factor viii en un tratamiento a largo plazo para conseguir la eliminación completa y permanente del concentrado del factor viii, como pacientes sin inhibidor. Además puede utilizarse en el tratamiento de no hemofílicos con inhibidores adquiridos de los factores viii, xi y xii, en caso de hemorragias graves o con peligro para la vida. En un caso ha sido utilizado con éxito con un paciente con la enfermedad de von Willbrand y con inhibidor.

Contraindicaciones:

Según las alternativas terapéuticas las contraindicaciones deberían considerarse absolutas o relativas. En las siguientes situaciones, el producto debería administrarse únicamente cuando no cabe esperar una respuesta al tratamiento con el factor de

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



coagulación en déficit, como por ejemplo debido a un título de inhibidor muy alto: Coagulación intravascular diseminada (CID). Infarto del miocardio, trombosis y/o embolismo agudos. Contraindicado en daño hepático. Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Las reacciones alérgicas y anafilácticas imponen la interrupción inmediata de la inyección o infusión. Las reacciones menos graves pueden dominarse mediante antihistamínicos. Ante una reacción grave, aplicar las medidas anti-shock actuales. Embarazo y lactancia. Su médico decidirá si es posible utilizar Feiba® durante el embarazo y la lactancia. Debido al mayor riesgo de trombosis durante el embarazo, Feiba® se debe administrar solamente bajo cuidadosa supervisión médica y sólo si es claramente indicado.

Hable con su médico antes de usar Feiba®, debido a que pueden producirse reacciones de hipersensibilidad, al igual que con todos los productos derivados del plasma humano administrados por vía intravenosa. Para poder reconocer una reacción alérgica lo más pronto posible, usted debe familiarizarse con los primeros síntomas de una reacción de alérgica como:

- eritema (enrojecimiento de la piel)
- reacción cutánea
- formación de ronchas en la piel (exantema/urticaria)
- picor en todo el cuerpo
- hinchazón de labios y lengua
- dificultades para respirar/disnea
- opresión en el pecho
- malestar general
- mareo
- disminución repentina de la presión sanguínea

Otros síntomas de reacciones de hipersensibilidad a productos derivados del plasma humano incluyen letargo e inquietud.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si detecta uno o más de los síntomas anteriores, detenga de inmediato la infusión y póngase en contacto inmediatamente con su médico. Los síntomas descritos pueden ser los primeros signos de un choque anafiláctico. Los síntomas graves pueden requerir tratamiento médico de emergencia.

Su médico sólo volverá a emplear Feiba® en pacientes con presunta hipersensibilidad al producto o a alguno de sus componentes, después de haber evaluado cuidadosamente el beneficio esperado en comparación con el riesgo de una nueva exposición y/o la ausencia de reacción con otra posible terapia preventiva o con el uso de agentes terapéuticos alternativos.

– si usted sufre cambios en la presión sanguínea o en la frecuencia cardíaca, dificultades para respirar, tos o dolor en el pecho, detenga de inmediato la infusión y póngase en contacto con su médico. Su médico procederá con el diagnóstico y las medidas terapéuticas más adecuadas.

– en pacientes con hemofilia e inhibidores o con inhibidores adquiridos a los factores de coagulación. En tratamiento con Feiba®, estos pacientes pueden presentar simultáneamente un aumento de la tendencia al sangrado y un mayor riesgo de trombosis.

Se han documentado episodios trombóticos y tromboembólicos, lo que incluye la coagulación intravascular diseminada (DIC), trombosis venosa, embolia pulmonar, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, en el curso del tratamiento con Feiba®. El tratamiento concomitante con Factor VIIa recombinante puede tener un riesgo mayor de desarrollar eventos trombóticos. El riesgo de eventos trombóticos o tromboembólicos puede aumentar en caso de administración de dosis altas de Feiba®.

No se han informado de casos de microangiopatía trombótica (MAT) en los estudios clínicos de Feiba. Se notificaron casos de MAT en un ensayo clínico con emicizumab en el cual los sujetos recibieron Feiba como parte de un régimen de tratamiento para la hemorragia por disrupción. No se han establecido la seguridad o la eficacia de Feiba en la hemorragia por disrupción en pacientes que reciben emicizumab. Deberán tomarse en consideración los beneficios y riesgos si es preciso usar Feiba en pacientes que reciben profilaxis con emicizumab. Si se considera que el tratamiento con Feiba es necesario para los pacientes que reciben emicizumab, estos deberán ser monitoreados estrechamente por sus médicos.

Cuando los medicamentos se elaboran a partir de sangre o plasma humanos, se deben adoptar un número de medidas para prevenir una posible transmisión de

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



infecciones a los pacientes. Estas medidas incluyen una selección cuidadosa de los donantes de sangre y plasma para garantizar la exclusión de donantes con riesgo de padecer infecciones, y el análisis de cada donación y mezcla de plasmas para detectar posibles virus o infecciones. Los fabricantes de estos productos incluyen además una serie de etapas en el procesamiento de la sangre o el plasma que pueden inactivar o eliminar los virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de infecciones. Esto es aplicable también a los virus desconocidos o emergentes y a otros tipos de infecciones.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los 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), y para el virus no encapsulado de la hepatitis A (VHA). Las medidas adoptadas pueden tener un valor limitado contra virus no encapsulados como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en individuos cuyo sistema inmune esté debilitado o que padezcan algún tipo de anemia (p.ej., enfermedad de células falciformes o anemia hemolítica).

Su médico puede recomendarle que considere vacunarse contra la hepatitis A y B si se le administran productos para el inhibidor del Factor VIII derivados del plasma humano de forma regular o repetida. Tras la administración de dosis altas de Feiba®, el aumento temporal de los antígenos de superficie de la hepatitis B transferidos pasivamente puede dar lugar a una interpretación errónea de resultados positivos en las pruebas serológicas.

Feiba contiene isohemaglutininas de los grupos sanguíneos (anti-A y anti-B). La transmisión pasiva de anticuerpos contra los antígenos de los eritrocitos como, por ejemplo, A, B, D, puede interferir con algunas pruebas serológicas de anticuerpos contra los eritrocitos, como la prueba de la antiglobulina (prueba de Coombs). Se recomienda que, cada vez que se le administre una dosis de Feiba®, se deje constancia del nombre del medicamento y del número de lote administrado para mantener un registro de los lotes utilizados.

Reacciones adversas:

No siempre se presentan efectos secundarios.

Durante seguimiento post-comercialización o ensayos clínicos se han generado informes sobre los siguientes efectos adversos:

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos en la sangre y en el sistema linfático:

Coagulación intravascular diseminada (CID), aumento en los títulos de inhibidores.

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones por hipersensibilidad hasta producirse shock (anafilaxis), reacciones alérgicas y urticaria en todo el cuerpo (urticaria).

Trastornos del sistema nervioso: Sensación de adormecimiento en las extremidades (hipoestesia), sensación anormal o reducida (parestesia), derrame (derrame trombótico, derrame embólico), dolor de cabeza, sueño (somnolencia), mareo, alteración del sentido del gusto (disgeusia).

Trastornos cardiacos: Ataque al corazón (infarto cardiaco), palpitaciones (taquicardia)

Trastornos vasculares: Formación de coágulos sanguíneos con flujo rápido hacia los vasos sanguíneos (eventos tromboembólicos), caída en la presión sanguínea (hipotensión), aumento de la presión sanguínea (hipertensión), eritemas.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: Obstrucción de la arteria pulmonar (embolia pulmonar), constricción de las vías respiratorias (broncoespasmos), sibilancias, tos, dificultad para respirar (disnea) Trastornos gastrointestinales: vómito, diarrea, malestar abdominal, sensación de mareo (nausea)

Trastornos en la piel y en el tejido subcutáneo: Sensación de adormecimiento en la cara, inflamación de la cara, lengua y labios (angioedema), urticaria en todo el cuerpo (urticaria), comezón (prurito), sarpullido. Trastornos generales y dolencias en el sitio de inyección: Dolor en el sitio de inyección, malestar general, sensación de calor, escalofríos, fiebre, dolor en el pecho, malestar en el pecho.

Investigaciones: Caída o disminución en la presión sanguínea.

Una infusión o una inyección intravenosa rápida puede ocasionar un dolor punzante y una sensación de adormecimiento en la cara y en las extremidades, así como una disminución en la presión sanguínea.

Se han presentado casos de infarto al miocardio después de administrar dosis superiores a la dosis diaria máxima, después de la aplicación prolongada y/o la

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



presencia de factores de riesgo de tromboembolia.

Interacciones:

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin prescripción.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados sobre el uso simultáneo o consecutivo de Feiba® y Factor VIIa recombinante, o agentes antifibrinolíticos o emicizumab. Debe evaluarse la posibilidad de eventos trombóticos al usar antifibrinolíticos sistémicos como el ácido tranexámico y el ácido aminocaproico durante el tratamiento con Feiba®. Por tanto, no deben usarse antifibrinolíticos durante aproximadamente 6 a 12 horas tras la administración de Feiba®.

Según los datos in vitro disponibles y las observaciones clínicas, no puede excluirse una potencial interacción entre medicamentos en casos de uso concomitante de rFVIIa, potencialmente causando un evento tromboembólico. Al igual que con todos los factores de la coagulación, Feiba® no debe mezclarse con otros productos medicinales antes de su aplicación, dado que esto podría afectar a la eficacia y seguridad del producto. Si usted recibe otros medicamentos a través del mismo acceso venoso, se debe lavar dicho acceso con suero salino fisiológico antes y después de la administración de Feiba®.

La experiencia clínica de un ensayo clínico con emicizumab sugiere que puede haber interacciones potenciales con el emicizumab cuando se usa Feiba como parte de un régimen de tratamiento para la hemorragia por disrupción.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis y la duración del tratamiento dependen de la gravedad del trastorno hemostático, de la localización y de la extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente. La frecuencia y la dosis a administrar deben guiarse siempre por la eficacia clínica en cada caso individual.

Como guía general, se recomienda una dosis de 50 a 100 U de Feiba® por kg de peso corporal, sin exceder una dosis individual de 100 U/kg de peso corporal y una dosis diaria máxima de 200 U/kg de peso corporal a menos que la gravedad del sangrado justifique y avale el uso de dosis más altas.

La respuesta a un agente de desvío del inhibidor puede variar debido a factores específicos del paciente, además de que en una situación de sangrado específica los

Acta No. 12 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes con respuesta insuficiente a un agente podrían responder a otro. En caso de respuesta insuficiente a un agente de desvío del inhibidor, deberá evaluarse el uso de otro agente.

Uso pediátrico (niños) La experiencia en niños menores de 6 años es limitada; se debe adaptar el mismo régimen posológico que en adultos a la situación clínica del niño.

1) Hemorragias espontáneas

Hemorragias en articulaciones, músculos y tejidos blandos

Para hemorragias leves a moderadas se recomienda una dosis de 50 a 75 U/kg de peso corporal cada 12 horas. El tratamiento debe continuar hasta que aparezcan claros signos de mejoría clínica, tales como una disminución del dolor, reducción de la tumefacción o movilización de la articulación.

En hemorragias graves musculares y de tejidos blandos, como hemorragias retroperitoneales, se recomienda una dosis de 100 U/kg de peso corporal cada 12 horas.

Hemorragias en membranas mucosas

Se recomienda una dosis de 50 U/kg cada 6 horas, bajo estricta vigilancia del paciente (control visual del sangrado, repetición de la medición del hematocrito). Si la hemorragia no se detiene, se puede aumentar la dosis a 100 U/kg de peso corporal. No exceder la dosis diaria máxima de 200 U/kg de peso corporal.

Otras hemorragias severas

En el caso de hemorragias severas como, por ejemplo, del sistema nervioso central, se recomienda una dosis de 100 U/kg de peso corporal cada 12 horas. En ciertos casos individuales, también se puede administrar Feiba® cada 6 horas, hasta que aparezcan claros signos de mejoría clínica. (¡No exceder la dosis diaria máxima de 200 U/kg de peso corporal!)

2) Cirugía

En intervenciones quirúrgicas, puede administrarse preoperatoriamente una dosis inicial de 100 U/kg de peso corporal, administrándose una dosis adicional de 50 a 100 U/kg de peso corporal después de 6 a 12 horas. Como dosis de mantenimiento postoperatorio, se puede administrar una dosis de 50 a 100 U/kg de peso corporal en intervalos de 6 a 12 horas; la dosificación, los intervalos entre dosis y la duración del

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento peri- y postoperatorio deberán regirse por el tipo de intervención quirúrgica, el estado general del paciente y la eficacia clínica de cada caso individual. (¡No exceder la dosis diaria máxima de 200 U/kg de peso corporal!).

3) Profilaxis en pacientes con hemofilia A e inhibidores

– Profilaxis del sangrado en pacientes con alto título de inhibidores y con hemorragias frecuentes en quienes la ITI (inducción de la tolerancia inmune) ha fracasado o no se considera:

Se recomienda una dosis de 70 a 100 U/kg de peso corporal cada dos días. Esta dosis se puede aumentar hasta 100 U/kg de peso corporal cada día si el paciente continúa sangrando, o se puede reducir gradualmente.

– Profilaxis del sangrado en pacientes con alto título de inhibidores sometidos a inducción de la tolerancia inmune (ITI):

Se puede administrar Feiba® simultáneamente con concentrados de factor VIII, en un rango de dosis de 50 a 100 U/kg de peso corporal, dos veces al día, hasta que el inhibidor del factor VIII se hay reducido a < 2 B.U.* 1 Unidad Bethesda se define como la cantidad de anticuerpos que inhibirá al 50% de la actividad del FVIII del plasma humano tras la incubación durante 2 horas a 37°C

4) Uso de Feiba® en grupos de pacientes especiales

Feiba® también se usó en combinación con concentrado de factor VIII en el tratamiento a largo plazo para lograr la eliminación completa y permanente del inhibidor del factor VIII.

Monitoreo

En caso de respuesta inadecuada al tratamiento con el producto, se recomienda realizar un recuento plaquetario, dado que se considera necesario un número suficiente de plaquetas funcionalmente intactas para que el tratamiento con el producto sea eficaz. Debido a su complejo mecanismo de acción, no está disponible el monitoreo directo del ingrediente activo.

Las pruebas de coagulación como el tiempo de coagulación total (TCT), el tromboelastograma (TEG, valor de r) y la TTPa sólo muestran un breve resumen y no tienen necesariamente una correlación con la eficacia clínica. Por esta razón, estos valores sólo tienen un valor reducido en el monitoreo de la terapia con Feiba®.

Forma de administración

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Feiba® se debe administrar lentamente (no más de 2 U de Feiba®/kg de peso corporal por minuto) por vía intravenosa. Feiba® sólo debe reconstituirse antes de su administración. Luego, la solución debe usarse inmediatamente (el producto no contiene conservantes). No debe emplear soluciones turbias o con precipitados. La eliminación de todo medicamento no utilizado y de los materiales de desecho se realizará de acuerdo con la normativa local.

Monitoreo de la terapia

No se deben exceder dosis individuales de 100 U/kg de peso corporal y dosis diarias de 200 U/kg de peso corporal. Los pacientes a quienes se les administre una dosis de 100 U/kg de peso corporal o más deben ser vigilados estrechamente, especialmente en lo que respecta al desarrollo de CID o a la presencia de síntomas de isquemia coronaria aguda y por síntomas de otros eventos tromboticos o tromboembolicos. Feiba® sólo debe administrarse a dosis altas cuando sea absolutamente necesario para detener la hemorragia.

En caso de cambios clínicamente significativos en la presión sanguínea o en la frecuencia cardiaca, de dificultades para respirar, tos o dolor en el pecho, se debe suspender la infusión de inmediato y proceder a tomar las medidas diagnósticas y terapéuticas adecuadas. Los parámetros de laboratorio indicativos de una CID son: reducción de los valores de fibrinógeno, disminución del recuento plaquetario y/o presencia de productos de degradación de fibrina/fibrinógeno. Otros indicadores de CID incluyen tiempos de trombina, de protrombina o de TTPa significativamente prolongados. En pacientes hemofílicos con inhibidores o en pacientes con inhibidores adquiridos a los factores VIII, IX y/o XI, el TTPa se prolonga por la enfermedad subyacente. La administración de Feiba® a pacientes con inhibidores podría generar un aumento anamnésico inicial de los niveles de inhibidores. Si la administración de Feiba® continúa, los inhibidores quizás disminuyan con el tiempo. Los datos publicados y clínicos indican que no se reduce la eficacia de Feiba®. Los pacientes hemofílicos con inhibidores o los pacientes con inhibidores adquiridos a los factores de coagulación pueden presentar una mayor tendencia a sangrar así como un mayor riesgo de trombosis mientras son tratados con Feiba®.

Condición de venta: Venta con fórmula médica / Uso Institucional

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

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión basada en el CCDS Código: ccsi20920180202 Fecha de revisión: Marzo 2018.
- Información para prescribir Versión basada en el CCDS Código: ccsi20920180202 Fecha de revisión: Marzo 2018.
- Información sucinta Versión basada en el CCDS Código: ccsi20920180202 Fecha de revisión: Marzo 2018.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

La Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de los laboratorios de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías, Productos Biológicos y Físicoquímicos los cuales serán especificados en el acto administrativo

3.6.4. OVIDREL® 250 MCG/0.5 ML

Expediente : 19946639
Radicado : 20191082015
Fecha : 03/05/2019
Interesado : Merck S.A.

Composición:

Cada 0,5mL de solución contiene 250mcg de Coriogonadotropina Alfa

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Ovidrel® está indicado en el tratamiento de:

Mujeres adultas sometidas a superovulación para practicar técnicas de reproducción asistida, tales como la fertilización in vitro (FIV): Ovidrel® se administra para

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



desencadenar la maduración folicular final y la luteinización tras la estimulación del desarrollo folicular.

Mujeres adultas con anovulación u oligovulación: Ovidrel® se administra para desencadenar la ovulación y la luteinización en mujeres con anovulación u oligovulación tras la estimulación del desarrollo folicular.

Contraindicaciones:

Ovidrel® está contraindicado por razones de seguridad en caso de:

- Hipersensibilidad a la coriogonadotropina alfa o a alguno de los excipientes de Ovidrel®.
- Tumores del hipotálamo o de la hipófisis.
- Aumento del tamaño de los ovarios o quistes de etiología desconocida
- Hemorragias ginecológicas de etiología desconocida.
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario.
- Embarazo extrauterino en los 3 meses anteriores.
- Trastornos tromboembólicos activos.
- Disfunción adrenal o tiroidea no controlada

Se recomienda que Ovidrel® no sea utilizado en condiciones donde no se espera una respuesta eficaz, por ejemplo:

- Insuficiencia ovárica primaria.
- Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo.
- Fibromas uterinos incompatibles con el embarazo.
- Mujeres posmenopáusicas.

Precauciones y advertencias:

Antes de iniciar el tratamiento, debe valorarse adecuadamente el tipo de infertilidad de la pareja y la posible existencia de contraindicaciones para el embarazo. En particular, debe descartarse la presencia de hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hiperprolactinemia y tumores hipofisarios o hipotalámicos, instaurando el tratamiento específico apropiado.

No se dispone de experiencia clínica con Ovidrel® en el tratamiento de otras enfermedades (tales como la insuficiencia del cuerpo lúteo o los trastornos masculinos); por lo tanto, Ovidrel® no está indicado para estas enfermedades.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Un cierto grado de agrandamiento ovárico es un efecto esperado durante la estimulación ovárica controlada. Es más común de verlo en mujeres con síndrome de ovario poliquístico y usualmente se revierte sin tratamiento.

A diferencia del agrandamiento ovárico no complicado, el SHO es una condición que se puede manifestar en sí mismo con distintos niveles de severidad. Comprende marcado agrandamiento ovárico, altos niveles séricos de esteroides sexuales, y aumento de la permeabilidad vascular que puede resultar en acumulación de fluido peritoneal, pleural, y raramente, en las cavidades pericardiales.

Las manifestaciones leves de SHO incluyen dolor abdominal, disconfort y distensión abdominal, y agrandamiento de ovarios. El SHO moderado puede adicionalmente presentarse con náuseas, vómitos, evidencia ecográfica de ascitis y marcado agrandamiento ovárico.

El SHO grave, incluye además síntomas como agrandamiento ovárico severo, aumento de peso, disnea u oliguria. La evaluación clínica puede revelar signos como hipovolemia, hemoconcentración, desbalance de electrolitos, ascitis, derrames pleurales, o distrés respiratorio agudo. Con muy poca frecuencia, el SHO grave, puede complicarse por torsión ovárica o eventos tromboembólicos, como embolismo pulmonar, ataque fulminante isquémico o infarto de miocardio.

Los factores de riesgo independientes para desarrollar SHO incluyen temprana edad, masa corporal magra, síndrome de ovario poliquístico, altas dosis de gonadotropinas exógenas, niveles absolutos de estradiol altos o en rápido aumento y episodios previos de SHO, gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo y gran cantidad de oocitos recuperados en ciclos de TRA.

El riesgo de hiperestimulación ovárica puede ser minimizado adhiriéndose a la dosis y régimen de administración recomendados para Ovidrel®. Para la detección temprana de los factores de riesgo se recomienda tanto el monitoreo de los ciclos de estimulación mediante ecografías como la determinación de los niveles de estradiol. Existe evidencia que sugiere que la hCG juega un rol central en la activación del SHO y que el síndrome puede ser más grave y más prolongado si ocurre un embarazo. Por lo tanto, si aparecen signos de hiperestimulación ovárica, se recomienda que la hCG sea discontinuada y que se aconseje al paciente de abstenerse de realizar el coito o que para hacerlo utilice métodos anticonceptivos barrera durante al menos 4 días.

Embarazo múltiple

En pacientes sometidas a inducción de la ovulación, la incidencia de embarazo y partos múltiples (en su mayoría gemelares) es más elevada que en el caso de



concepción natural. En la mayoría de los embarazos múltiples, se trata de mellizos. Los embarazos múltiples, especialmente de alto orden, conllevan a un aumento del riesgo de que se den resultados adversos maternos y perinatales.

Para minimizar el riesgo de embarazos múltiples de alto orden, se recomienda el monitoreo cuidadoso de la respuesta ovárica. El riesgo de embarazos múltiples en técnicas de reproducción asistida se relaciona con el número de embriones implantados.

El riesgo de SHO y de embarazos múltiples puede minimizarse utilizando la dosis y el esquema posológico de Ovidrel® recomendados y controlando cuidadosamente el tratamiento.

Abortos

La incidencia de abortos, tanto en las pacientes con anovulación como en las sometidas a técnicas de reproducción asistida, es superior a la observada en el caso de concepción natural.

Embarazo ectópico

Como las mujeres infértiles sometidas a TRA, y especialmente a FIV, tienen con frecuencia anomalías de las trompas, la incidencia de embarazos ectópicos puede verse incrementada. Es importante obtener confirmación ecográfica temprana de que un embarazo es intrauterino y excluir la posibilidad de un embarazo extrauterino.

Malformaciones congénitas

La incidencia de malformaciones congénitas después de TRA puede ser algo mayor que después de concepciones espontáneas. Se cree que esto se debe a diferencias en las características de los padres (p. ej., la edad materna, características del esperma) y a la mayor incidencia de embarazos múltiples.

Episodios tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso, con factores de riesgo generalmente reconocidos para padecer episodios tromboembólicos tales como los antecedentes personales o familiares, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de agravación o aparición de dichos episodios. En estas mujeres, deben sopesarse los beneficios de la administración de gonadotropina frente a sus riesgos. Sin embargo, hay que señalar que el propio embarazo, así como el SHO también llevan asociado un mayor riesgo de episodios tromboembólicos, tales como embolia pulmonar, ictus isquémico o infarto de miocardio.

Información adicional

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante el tratamiento con Ovidrel® puede producirse una discreta estimulación tiroidea, cuya relevancia clínica se desconoce.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Reacciones adversas:

Ovidrel® se utiliza para desencadenar la maduración folicular final y la luteinización en técnicas de reproducción asistida (TRA), y para lograr la ovulación en técnicas de inducción de la ovulación (IO), luego del uso de medicamentos para estimular el crecimiento follicular. En este contexto, es difícil atribuir efectos indeseados a cualquiera de los productos utilizados.

En ensayos clínicos comparativos con diferentes dosis de Ovidrel®, se observaron las siguientes reacciones adversas relacionadas con la dosis de Ovidrel®: SHO, vómitos y náuseas. El SHO se observó aproximadamente en el 4 % de las pacientes tratadas con Ovidrel®. Menos del 0,5 % de las pacientes presentaron un SHO grave.

La evaluación basada en la mejor evidencia disponible indica que pueden observarse las siguientes reacciones adversas tras la administración de Ovidrel®:

Frecuentes (>1/100, <1/10)

Problemas en la zona de inyección: Reacción local /dolor en la zona de inyección.

Problemas generales: Cefalea, cansancio.

Trastornos gastro-intestinales: Vómitos/náuseas, dolor abdominal.

Trastornos del aparato reproductor: Síndrome de hiperestimulación ovárica leve o moderado.

Poco frecuentes (>1/1000, <1/100)

Trastornos psiquiátricos: Depresión, irritabilidad, inquietud.

Trastornos gastro-intestinales: Diarrea.

Trastornos del aparato reproductor: Síndrome de hiperestimulación ovárica grave, dolor en las mamas.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En casos raros el SHO grave se puede complicar con síndrome de distrés respiratorio agudo, torsión ovárica y tromboembolia.

Reacciones adversas identificadas durante la vigilancia post-comercialización:

Trastornos del sistema inmunológico: Leves a graves reacciones de hipersensibilidad.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Reacciones cutáneas leves, reversibles, que se manifiestan en forma de erupción.

Trastornos vasculares

Muy raros (1/10000): tromboembolismo

Se ha descrito embarazo ectópico, torsión ovárica y otras complicaciones en pacientes tras la administración de hCG. Éstas se consideran efectos concomitantes relacionados con las técnicas de reproducción asistida.

Interacciones:

No se han realizado estudios específicos de interacción con Ovidrel® y otros medicamentos; no obstante, no se han descrito interacciones farmacológicas clínicamente significativas durante el tratamiento con hCG.

Tras su administración, Ovidrel® puede interferir durante un periodo de hasta 10 días con la determinación inmunológica de hCG en suero u orina, lo que puede dar lugar a un falso positivo en el resultado de la prueba de embarazo.

La autoadministración de Ovidrel® sólo debe realizarse por pacientes adecuadamente entrenadas, con acceso al consejo de un profesional.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Ovidrel® debe realizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los problemas de la fertilidad.

Posología

La dosis máxima es de 250 microgramos. Se debe utilizar la siguiente pauta de administración:

- Mujeres sometidas a superovulación para practicar técnicas de reproducción asistida, tales como la fertilización in vitro (FIV):

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debe administrarse un cartucho precargado de Ovidrel® (250 microgramos) 24 a 48 horas después de la última administración de un preparado de folitropina (FSH) o de hormona menopáusica humana (hMG), es decir, cuando se ha logrado una estimulación óptima del desarrollo folicular.

- Mujeres con anovulación u oligovulación:

Debe administrarse un cartucho precargado de Ovidrel® (250 microgramos) 24 a 48 horas después de lograr una estimulación óptima del desarrollo folicular. Se recomienda a la paciente que practique el coito el mismo día de la inyección de Ovidrel®, así como al día siguiente.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal o hepática

No se han establecido todavía la seguridad, eficacia ni farmacocinética de Ovidrel® en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Forma de administración

Para uso por vía subcutánea. La autoadministración de Ovidrel® sólo debe realizarse por pacientes adecuadamente entrenadas, con acceso al consejo de un profesional.

Ovidrel® es para un solo uso.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inseto Versión SCSI 34/05. Rev. 12.2018 allegado mediante radicado No. 20191082015
- IFU (Instrucciones de uso) Código GRA2017-745-LABEL (Ovidrel pen 1.0 – IFU update) allegado mediante radicado No. 20191082015

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto a la información de calidad, se

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



deben aclarar los aspectos que se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

Allegar el Plan de Gestión de Riesgo en formato PDF con las secciones establecidas en el módulo 7 del Formato de presentación de evaluación farmacológica para medicamentos biológicos - SEMNNIMB que registre los riesgos asociados con el medicamento, y que contemple el plan de Farmacovigilancia y las medidas de minimización de riesgos.

3.6.5. INFANRIX -IPV-HIB (DTPA-IPV+HIB)

Expediente : 230249
Radicado : 20191050221
Fecha : 19/03/2019
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada dosis (0,5 mL) contiene:

Toxoide diftérico: no menos de 30 UI (25 Lf)

Toxoide tetánico: no menos de 40 UI (10 Lf)

Antígenos de *Bordetella pertussis*

Toxoide de la tosferina (PT): 25µg

Hemaglutinina filamentosa (FHA) 25µg

Pertactina (PRN): 8µg

Virus de la polio inactivados (IPV)

tipo 1 (cepa Mahoney) 40 unidades antigénicas D

tipo 2 (cepa MEF-1) 8 unidades antigénicas D

tipo 3 (cepa Saukett) 2 unidades antigénicas D

Polisacárido de *Haemophilus influenzae* tipo b

(polirribosilribitol fosfato, PRP) 10µg

conjugado al toxoide tetánico

como proteína portadora aproximadamente 25µg

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Polvo y suspensión para suspensión inyectable

Indicaciones:

Indicado para la inmunización activa de lactantes desde la edad de dos meses, contra difteria, tétanos, pertussis, poliomielitis y *Haemophilus influenzae* tipo b.

También está indicado como dosis de refuerzo para niños que han sido previamente inmunizados con antígenos difteria, tétanos y pertussis (DTP), polio y Hib.

Contraindicaciones:

No deberá administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna, o a sujetos que hayan mostrado signos de hipersensibilidad después de la administración previa de vacunas de difteria, tétanos, pertussis, polio inactivada o Hib.

Está contraindicado si el niño ha experimentado una encefalopatía de etiología desconocida que ocurra dentro de los 7 días siguientes a una vacunación previa de una vacuna que contenga pertussis.

Precauciones y advertencias:

Es buena práctica médica que la vacunación sea precedida por una revisión del historial médico (especialmente con relación a una vacunación previa y la posible aparición de reacciones indeseables) y un examen clínico.

Como con otras vacunas, la administración de Infanrix -IPV+Hib debe postergarse en sujetos con enfermedad febril aguda severa. Sin embargo, la presencia de una infección menor no es una contraindicación.

Infanrix -IPV+Hib debe administrarse con cautela a sujetos con trombocitopenia o algún trastorno hemorrágico, ya que puede ocurrir sangrado después de la administración intramuscular en estos sujetos.

Infanrix-IPV+Hib contiene trazas de neomicina y polimixina, por lo que la vacuna debe ser usada con cautela en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de estos antibióticos.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, debe tenerse siempre disponible el tratamiento médico y supervisión adecuados en el caso infrecuente de producirse una reacción anafiláctica, posterior a la administración de la vacuna.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

No se recomienda el uso de Infanrix-IPV+Hib en adultos, adolescentes o niños de más de 5 años de edad.

Al igual que con todas las vacunas contra difteria, tétanos, y pertussis, la vacuna debe ser administrada por inyección intramuscular profunda en la parte anterolateral del muslo. Es preferible que cada dosis subsecuente se aplique en lugares alternos.

Puede no obtenerse la respuesta inmunológica esperada después de la vacunación en pacientes con inmunosupresión, por ejemplo, pacientes con terapia inmunosupresora.

Si cualquiera de estas reacciones ocurre en una relación temporal a la aplicación de una vacuna que contiene DTP, se debe considerar cuidadosamente la decisión de administrar dosis subsecuentes de vacuna que contenga componente de pertussis. Estas reacciones incluyen:

- temperatura de ≥ 40.0 °C (rectal) dentro de las 48 horas de la vacunación, que no se deba a otra causa identificable;
- colapso o estado similar al “shock” (episodio hipotónico-hiporreactivo) en las primeras 48 horas de vacunación;
- llanto persistente, inconsolable que dure ≥ 3 horas, dentro de las primeras 48 horas de vacunación;
- convulsiones con o sin fiebre, en los primeros 3 días siguientes a la vacunación.

Sin embargo, debido a que estas reacciones no están asociadas a secuela permanente, puede haber circunstancias como una alta incidencia de pertussis, donde los beneficios potenciales superen los posibles riesgos.

En niños con problemas neurológicos progresivos, incluyendo espasmos infantiles, epilepsia no controlada o encefalopatía progresiva, es preferible retrasar la inmunización contra la pertussis (Pa o Pw) hasta que se haya corregido o estabilizado la condición. Sin embargo, la decisión de administrar la vacuna pertussis deberá hacerse considerando el caso individual después de determinar cuidadosamente los riesgos y beneficios.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se consideran contraindicaciones una historia de convulsiones febriles, historia familiar de convulsiones, historia familiar de síndrome de muerte súbita del lactante o historia familiar de un suceso adverso después de DTP, IPV y/o vacunación Hib.

La infección con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) no se considera una contraindicación.

Se ha descrito la excreción del antígeno de polisacárido capsular en la orina posterior a la aplicación de vacunas Hib y, por lo tanto, es posible que la detección de antígeno no tenga valor de diagnóstico en caso de sospecha de enfermedad por Hib dentro de 1 a 2 semanas de la vacunación.

Infanrix™-IPV+Hib no se debe administrar de forma intravenosa en ningún caso.

Cuando se administre la serie de vacunación primaria en niños prematuros de ≤ 28 semanas de gestación y especialmente en aquellos con un historial previo de inmadurez respiratoria, se debe considerar tanto el riesgo potencial de apnea como la necesidad de monitorización respiratoria durante 48-72 horas. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de niños, la vacunación no se debe evitar ni retrasar.

Reacciones adversas:

- Datos de Ensayos Clínicos

El perfil de seguridad dado a continuación se basa en los datos obtenidos con más de 3500 pacientes.

Como se ha observado en DTPa y las combinaciones que lo contienen, se ha comunicado un aumento en la reactogenicidad local y fiebre después de la vacunación de refuerzo con Infanrix-IPV+Hib, respecto del esquema primario.

Las reacciones adversas notificadas se indican de acuerdo con la siguiente frecuencia:

Muy frecuentes:	$\geq 1/10$
Frecuentes:	$\geq 1/100$ y $< 1/10$
Poco frecuentes:	$\geq 1/1000$ y $< 1/100$
Raras:	$\geq 1/10,000$ y $< 1/1000$
Muy raras:	$< 1/10,000$

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: infecciones de las vías respiratorias superiores

Trastornos hematológicos y del sistema linfático

Poco frecuentes: linfadenopatía

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: pérdida del apetito

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: irritabilidad, llanto anormal, inquietud

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: somnolencia

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Poco frecuentes: tos, bronquitis, rinorrea

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: diarrea, vómito

Trastornos de la piel y los tejidos subcutáneos

Poco frecuentes: exantema, urticaria

Raras: prurito, dermatitis

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Muy frecuentes: reacciones en el sitio de inyección como dolor y enrojecimiento, edema local en el sitio de inyección (≤ 50 mm), fiebre ($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$)

Frecuentes: Reacciones en el sitio de inyección incluyendo induración, edema local en el sitio de inyección (> 50 mm)¹

Poco frecuentes: fiebre² $> 39.5^{\circ}\text{C}$, fatiga, edema difusa de la extremidad inyectada, que ocasionalmente involucra la extremidad adyacente¹

- Datos de post-comercialización

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos hematológicos y del sistema linfático

Trombocitopenia⁴

Trastornos inmunológicos

Reacciones alérgicas (incluyendo anafilácticas³ y anafilactoides)

Trastornos del sistema nervioso

Convulsiones (con o sin fiebre), colapso o estado similar al shock (episodio hipotónico-hiporreactivo)

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Apnea³

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos

Edema angioneurótico³

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Edema de toda la extremidad inyectada¹, vesículas en el sitio de inyección³

¹Es más probable que los niños tratados en la primera dosis con vacunas contra la tosferina acelular padezcan reacciones de edema después de la vacunación de refuerzo en comparación con los niños tratados inicialmente con vacunas de células completas. Estas reacciones se resuelven en un promedio de 4 días.

²frecuente con la vacunación de refuerzo

³se ha informado con las vacunas que contienen DTPa de GSK

⁴ informado con vacunas D y T

Interacciones:

Como es práctica común en la vacunación pediátrica coadministrar diferentes vacunas en la misma sesión, Infanrix-IPV+Hib puede administrarse concomitantemente con la vacuna contra la hepatitis B.

La vacuna Infanrix-IPV+Hib reconstituida y una vacuna inyectable diferente, deben ser administradas en distintos lugares de inyección.



Como con otras vacunas, podría no obtenerse una respuesta adecuada en pacientes que reciben terapia inmunosupresora o con inmunodeficiencia.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:
Posología

El esquema primario de vacunación consiste en tres dosis en los primeros 6 meses de vida y puede comenzar desde la edad de dos meses. Se deberá respetar un intervalo de por lo menos un mes entre las dosis subsecuentes.

Se recomienda una dosis de refuerzo en el segundo año de vida, con un intervalo de al menos 6 meses después de terminar el esquema primario de vacunación.

Método de administración

Infanrix -IPV+Hib se aplica como inyección intramuscular profunda en la parte anterolateral del muslo.

Es preferible alternar las zonas en las siguientes dosis.

Infanrix -IPV+Hib se debe administrar con cautela a sujetos con trombocitopenia o algún trastorno hemorrágico, ya que en estos sujetos puede ocurrir sangrado después de una inyección intramuscular. Deberá presionarse firmemente el lugar de inyección (sin frotar) durante al menos dos minutos.

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 GDS 12/IPI 08 (29/09/2016)
- Información para prescribir GDS 12/IPI 08 (29/09/2016)

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de los laboratorios de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías, Productos Biológicos y Fisicoquímicos los cuales serán especificados en el acto administrativo

3.6.6. HEXAXIM®

Expediente : 20072153
Radicado : 20191067644
Fecha : 10/04/2019
Interesado : Sanofi Pasteur S.A

Composición: Cada dosis (0,5 ml) contiene: Toxoide diftérico \geq de 20 UI; Toxoide tetánico \geq 40 UI; Antígenos de Bordetella pertusis: Toxoide pertúsico 25 μ g, Antígenos de Bordetella pertusis: Hemaglutinina filamentosa 25 μ g; Poliovirus inactivado: Tipo 1 (Mahoney) 40 D unidades de antígeno, Tipo 2 (MEF-1) 8 D unidades de antígeno, Tipo 3 (Saukett) 32 D unidades de antígeno; Antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B 10 μ g; Polisacárido de Haemophilus influenzae tipo b (conjugado con proteína tetánica (PRPT) 22-36 μ g) 12 μ g.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

Hexaxim (DTaP-IPV-HB-Hib) es indicada para vacunación primaria y de refuerzo de lactantes y niños pequeños de seis semanas a 24 meses de edad contra la difteria, el tétano, la tos ferina, hepatitis B, poliomielitis y enfermedades invasivas provocadas por Haemophilus influenzae tipo b (Hib).

El uso de esta vacuna debe ser de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones:

Antecedentes de reacción anafiláctica después de una administración anterior de Hexaxim.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad a las sustancias activas, a cualquiera de los excipientes para detectar residuos (glutaraldehído, formaldehído, neomicina, estreptomina y polimixina B), a cualquier vacuna antipertúsica, o después de la administración anterior de Hexaxim o una vacuna que contiene los mismos componentes o constituyentes.

La vacunación con Hexaxim está contraindicada si la persona ha experimentado una encefalopatía de etiología desconocida, que haya ocurrido dentro de los 7 días posteriores a la vacunación anterior con una vacuna contra la tos ferina (vacunas antipertúsicas de células enteras o acelulares).

En estas circunstancias, la vacunación antipertúsica debería discontinuarse y el transcurso de la vacunación debería continuar con vacunas antidiftéricas, antitetánicas, antihepatítica B, antipoliomielítica y contra la Hib.

La vacuna antipertúsica no debe administrarse a personas con trastorno neurológico no controlado o epilepsia no controlada hasta que se haya establecido el tratamiento para la afección, que la afección se haya estabilizado y el beneficio pese claramente más que el riesgo.

Precauciones y advertencias:

Hexaxim no prevendrá la enfermedad provocada por patógenos que no sean *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, virus de la hepatitis B, poliovirus o *Haemophilus influenzae* tipo b. Sin embargo, puede esperarse que la hepatitis D no pueda prevenirse mediante inmunización ya que la hepatitis D (provocada por el agente delta) no ocurre en ausencia de infección por hepatitis B. Hexaxim no protegerá contra la infección por hepatitis provocada por otros agentes tales como la hepatitis A, hepatitis C y hepatitis E o por otros patógenos hepáticos.

Debido al extenso período de incubación de la hepatitis B, es posible que una infección por hepatitis B no reconocida esté presente al momento de la vacunación. Puede que la vacuna no prevenga la infección por hepatitis B en esos casos.

Hexaxim no protege contra enfermedades infecciosas provocadas por otros tipos de *Haemophilus influenzae* o contra la meningitis de otros orígenes.

Antes de la inmunización

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La inmunización debería posponerse en personas que padecen enfermedad febril o infección aguda moderada a grave. La presencia de una infección menor y/o fiebre de bajo grado no debe resultar en aplazamiento de la vacunación.

La vacunación debería ser precedida por una revisión de la historia clínica de la persona (en particular vacunaciones anteriores y posibles reacciones adversas). La administración de Hexaxim debe considerarse cuidadosamente en personas que tienen un historial de reacciones graves o severas dentro de las 48 horas posteriores a la administración de una vacuna que contenía componentes similares.

Antes de inyectar un agente biológico, la persona responsable de la administración debe tomar todas las precauciones conocidas para prevención de alergias o cualquier otra reacción. Como ocurre con todas las vacunas inyectables, siempre deben estar disponibles fácilmente la supervisión y el tratamiento médico adecuados en caso de presentarse un episodio anafiláctico excepcional tras la administración de la vacuna.

Si se sabe que ocurrió alguno de los siguientes eventos después de recibir alguna vacuna antipertúsica, se debe considerar cuidadosamente la decisión de administrar más dosis de la vacuna contra la tos ferina:

- Temperatura ≥ 40 °C dentro de las 48 horas, no debida a otra causa identificable;
 - Colapso o estado tipo choque (episodio hipotónico hiporresponsivo) dentro de las 48 horas posteriores a la vacunación;
 - Llanto persistente e inconsolable por ≥ 3 horas, dentro de las 48 horas posteriores a la vacunación;
 - Convulsiones, con o sin fiebre, dentro de los 3 días posteriores a la vacunación.
- Pueden existir algunas circunstancias, tales como la gran incidencia de tos ferina, cuando los beneficios potenciales superen a los riesgos posibles.

Los antecedentes de convulsiones febriles, antecedentes familiares de convulsiones o Síndrome de Muerte Súbita del Lactante (SMSL) no constituyen una contraindicación para el uso de Hexaxim. Debe hacerse un seguimiento atento de las personas con un historial de convulsiones febriles ya que dichos eventos pueden producirse dentro de los 2 a 3 días posteriores a la vacunación.

Si se ha producido un síndrome de Guillain-Barré o neuritis braquial luego de recibir la vacuna previa que contiene toxoide tetánico, la decisión de administrar cualquier vacuna que contenga toxoide tetánico debe basarse en una atenta consideración de

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los potenciales beneficios y posibles riesgos, tal como si se ha completado la vacunación primaria o no. La vacunación generalmente está justificada para personas cuya primera vacunación esté incompleta (es decir, que se hayan recibido menos de tres dosis).

La inmunogenicidad de la vacuna puede reducirse mediante tratamiento inmunosupresor o inmunodeficiencia. Se recomienda posponer la vacunación hasta el final de dicho tratamiento o enfermedad. No obstante, en las personas con inmunodeficiencia crónica, como en casos de infección por VIH, se recomienda la vacunación, a pesar de que la formación de anticuerpos podría ser limitada.

Poblaciones especiales

No hay datos disponibles para bebés prematuros. Sin embargo, puede observarse una respuesta inmune más baja y el nivel de protección clínica es desconocido.

No se han estudiado las respuestas inmunitarias a la vacuna en el contexto de polimorfismo genético.

En personas con insuficiencia renal crónica, se observa una respuesta alterada de la hepatitis B y debería considerarse la administración de dosis adicionales de la vacuna contra la hepatitis B de acuerdo con el nivel de anticuerpos contra el antígeno de superficie al del virus de la hepatitis B (anti-HBsAg).

Precauciones de uso

No administrar por inyección intravascular, intradérmica o subcutánea.

Como todas las vacunas inyectables, se debe administrar cuidadosamente la vacuna en personas con trombocitopenia o con un trastorno hemorrágico ya que pueden producirse hemorragias tras la administración intramuscular.

Al administrar las series de vacunación primaria a lactantes muy prematuros (nacidos con \leq de 28 semanas de gestación) y, en particular a aquellos con antecedentes de inmadurez respiratoria, se debe considerar el posible riesgo de apnea y la necesidad de realizar un monitoreo respiratorio durante 48 a 72 horas. Debido a que el beneficio de vacunación es alto en este grupo de lactantes, la vacunación no debería retenerse ni retrasarse.

Interferencia con pruebas de laboratorio

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dado que el antígeno de polisacáridos capsulares Hib se excreta en la orina, es posible observar un resultado positivo en el análisis de orina durante 1 a 2 semanas después de la vacunación. Deberán realizarse otras pruebas para confirmar la infección de Hib durante este período.

Reacciones adversas:

a- Resumen del perfil de seguridad

En los estudios clínicos en personas que recibieron Hexaxim, las reacciones más frecuentemente informadas incluyen dolor en el lugar de la inyección, irritabilidad, llanto y eritema en el lugar de la inyección.

Se observó una reactogenicidad solicitada ligeramente mayor después de la primera dosis en comparación con las dosis posteriores.

La seguridad de Hexaxim en niños de más de 24 meses de edad no se ha estudiado en ensayos clínicos.

b- Lista tabulada de reacciones adversas

La siguiente convención se ha utilizado para la clasificación de reacciones adversas;

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Tabla 1: Reacciones adversas de estudios clínicos e informadas durante el uso comercial

Clase de órgano o sistema	Frecuencia	Eventos adversos
Trastornos del sistema inmunitario	Poco frecuentes	Reacción de hipersensibilidad
	Raras	Reacción anafiláctica*
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Anorexia (disminución del apetito)
Trastornos del sistema	Muy frecuentes	Llanto, somnolencia

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase de órgano o sistema	Frecuencia	Eventos adversos
nervioso	Frecuentes	Llanto anormal (llanto prolongado)
	Raras	Convulsiones con o sin fiebre*
	Muy infrecuentes	Reacciones hipotónicas o episodios hipotónicos-hiporresponsivos (HHE)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos
	Frecuentes	Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Erupción
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de administración de la inyección, inflamación en el lugar de la inyección Irritabilidad Pirexia (temperatura corporal $\geq 38,0$ °C)
	Frecuentes	Induración en el lugar de la inyección
	Poco frecuentes	Nódulo en el lugar de la inyección Pirexia (temperatura corporal $\geq 39,6$ °C)
	Raras	Hinchazón extensa de las extremidades†

* Reacciones adversas de notificación espontánea.

† Consulte la sección c.

c- Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hinchazón extensa de las extremidades: Se han informado grandes reacciones en el lugar de la inyección (>50 mm), que incluyen hinchazón extensa de las extremidades del lugar de la inyección más allá de una o ambas articulaciones en niños. Estas reacciones comienzan dentro de las 24-72 horas posteriores a la vacunación, pueden asociarse con eritema, calor, sensibilidad al tacto o dolor en el lugar de la inyección, y se resuelven por sí solas en un plazo de 3 a 5 días. El riesgo parece depender del número de dosis previas de vacunas antipertúsicas acelulares, con mayor riesgo después de la 4.^a y 5.^a dosis.

d- eventos adversos potenciales (es decir, los eventos adversos que se han notificado con otras vacunas que contienen uno o más de los componentes o constituyentes de Hexaxim y no directamente con Hexaxim)

Trastornos del sistema nervioso

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Se ha informado neuritis braquial y síndrome de Guillain-Barre luego de la administración de una vacuna que contiene el toxoide tetánico
- Se ha informado neuropatía periférica (poliradiculoneuritis, parálisis facial), neuritis óptica, desmielinización del sistema nervioso central (esclerosis múltiple) después de la administración de una vacuna que contiene el antígeno de la hepatitis B
- Encefalopatía/encefalitis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Apnea en lactantes muy prematuros (≤ 28 semanas de gestación)

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración

La reacción edematosa que afecta a una o ambas extremidades inferiores puede ocurrir luego de la vacunación con las vacunas que contienen Haemophilus influenzae tipo b. Si se produce esta reacción, ocurre principalmente después de las inyecciones primarias y dentro de las primeras horas posteriores a la vacunación. Los síntomas asociados pueden incluir cianosis, enrojecimiento, púrpura transitoria y llanto severo. Todos los eventos deben resolverse por sí solos sin secuelas dentro de las 24 horas.

Información de presuntas reacciones adversas

Es importante informar presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el monitoreo continuo del equilibrio riesgo-beneficio del medicamento. Se solicita a los profesionales de atención médica que informen cualquier reacción adversa sospechada.

Interacciones:

Los datos sobre la administración concomitante de Hexaxim con una vacuna conjugada de polisacáridos neumocócicos no han demostrado una interferencia clínicamente relevante en la respuesta de los anticuerpos a cada uno de los antígenos.

Los datos sobre la administración concomitante de una dosis de refuerzo de Hexaxim con vacunas contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola no han demostrado una interferencia clínicamente pertinente en la respuesta de los anticuerpos a cada uno de los antígenos. Puede haber una interferencia clínicamente relevante en la respuesta

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de los anticuerpos de Hexaxim y una vacuna contra la varicela y estas vacunas no deberían administrarse al mismo tiempo.

Los datos sobre la administración concomitante de vacunas contra rotavirus no han demostrado una interferencia clínicamente pertinente en la respuesta de los anticuerpos a cada uno de los antígenos.

Los datos sobre la administración concomitante de Hexaxim con una vacuna conjugada meningocócica C o una vacuna conjugada antimeningocócica de los grupos A, C, W-135 e Y no han mostrado interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos a cada uno de los antígenos.

Si se considera la coadministración con otra vacuna, la inmunización debe llevarse a cabo en lugares de inyecciones separados.

Hexaxim no debe mezclarse con ninguna otra vacuna u otros productos farmacéuticos administrados parenteralmente.

Salvo en el caso de terapia inmunosupresora, no se ha informado ninguna interacción clínica importante con otros tratamientos o productos biológicos.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Vacunación primaria:

La vacunación primaria consta de dos dosis (con un intervalo de al menos 8 semanas) o tres dosis (con un intervalo de al menos 4 semanas) de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Todos los esquemas de vacunación que incluyen el Programa Expandido de Inmunización (Expanded Program on Immunisation, EPI) de la OMS a las 6, 10, 14 semanas de edad pueden utilizarse ya sea que se haya administrado al momento del nacimiento una dosis de vacuna contra la hepatitis B o no.

En caso de que se administrara una dosis de la vacuna contra la hepatitis B al momento del nacimiento, Hexaxim puede utilizarse para dosis complementarias de la vacuna contra la hepatitis B desde las seis semanas de edad. Si es necesaria una

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



segunda dosis de la vacuna contra la hepatitis B antes de esta edad, debería utilizarse la vacuna monovalente contra la hepatitis B.

Cuando se administra una dosis de la vacuna contra la hepatitis B al nacer, se puede usar el esquema de vacunación hexavalente/pentavalente/hexavalente secuencial primaria del lactante con Hexaxim y una vacuna DTaP-IPV/Hib pentavalente de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Vacunación de refuerzo:

Después de 2 dosis de la vacunación primaria con Hexaxim, debe aplicarse una dosis de refuerzo.

Después de 3 dosis de la vacunación primaria con Hexaxim, debería aplicarse una dosis de refuerzo.

Las dosis de refuerzo deben aplicarse al menos 6 meses después de la última dosis de preparación y según las recomendaciones oficiales. Al menos debe administrarse una dosis de la vacuna contra la Hib.

Además:

En ausencia de la vacunación contra la hepatitis B al nacer, es necesario administrar una dosis de refuerzo de la vacuna contra la hepatitis B. Puede considerarse Hexaxim para la vacuna de refuerzo.

Después de un esquema EPI de la OMS de 3 dosis con Hexaxim (6, 10, 14 semanas) y en ausencia de vacunación contra la hepatitis B al nacer, debe administrarse una vacuna de refuerzo contra la hepatitis B. Al menos se debe administrar una dosis de refuerzo de la vacuna contra la Polio. Puede considerarse Hexaxim para la vacuna de refuerzo.

Cuando se administra una vacuna contra la hepatitis B al nacer, después de una vacunación primaria de 3 dosis, se puede administrar Hexaxim o una vacuna DTaP-IPV/Hib pentavalente como refuerzo.

Hexaxim puede utilizarse como refuerzo en personas que han sido vacunadas previamente con otra vacuna hexavalente o una vacuna DTaP-IPV/Hib pentavalente asociada con una vacuna contra la hepatitis B monovalente.

Otra población pediátrica

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La seguridad y la eficacia de Hexaxim en bebés de menos de 6 semanas de edad no se han establecido. No hay datos disponibles.

No se dispone de datos en los niños de mayor edad.

Método de administración

La inmunización debe realizarse mediante inyección intramuscular (IM). El lugar de inyección recomendado es preferiblemente el área anterolateral del muslo superior y el músculo deltoides en niños más grandes (posiblemente de 15 meses de edad).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191067644
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20191067644
- Resumen de características del producto allegado mediante radicado No. 20191067644

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

La Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de los laboratorios de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías y Productos Biológicos los cuales serán especificados en el acto administrativo

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



De presentarse un caso Síndrome de muerte súbita infantil (SIDS) relacionado con el producto, el titular deberá realizar un análisis exhaustivo e informar los resultados al grupo de farmacovigilancia.

**3.6.7. KADCYLA POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 100 MG/VIAL
KADCYLA POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 160 MG/VIAL**

Expediente : 20058197
Radicado : 20191059538
Fecha : 01/04/2018
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

Cada vial contiene 100 mg con polvo para concentrado para solución para infusión, diseñados para la extracción de 5 ml con 20 mg/ml de Trastuzumab emtansina.

Cada vial contiene 160 mg con polvo para concentrado para solución para infusión, diseñados para la extracción de 8 ml con 20 mg/ml de Trastuzumab emtansina.

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Cáncer de seno metastásico (MBC)-Kadcyla (Trastuzumab Emtansina/T-DM1), en monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama her2-positivo metastásico o localmente avanzado, que hayan recibido tratamiento previo con trastuzumab y un taxano.

Contraindicaciones:

Kadcyla está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al trastuzumab emtansina (T-DM1) o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Los pacientes tratados con Kadcyla han de presentar un estado tumoral HER2-positivo confirmado mediante una prueba de sobreexpresión de HER2 o amplificación génica.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Toxicidad pulmonar

En estudios clínicos con Kadcyly se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), neumonitis inclusive, que en algunos casos dieron lugar a un síndrome de dificultad respiratoria aguda o tuvieron un desenlace mortal. Entre los signos y síntomas se hallan disnea, tos, fatiga e infiltrado pulmonar.

Se recomienda suspender definitivamente el tratamiento con Kadcyly en los pacientes diagnosticados de EPI o neumonitis.

Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir un episodio pulmonar.

Hepatotoxicidad

Durante el tratamiento con Kadcyly en estudios clínicos se ha descrito hepatotoxicidad, sobre todo en la forma de elevación de las transaminasas séricas (grado 1-4). Las elevaciones de las transaminasas fueron transitorias por lo general con elevación máxima en el día 8 después de terapia y recuperación posterior al grado 1 o menos antes del próximo ciclo. También se ha observado un efecto acumulativo de Kadcyly sobre las transaminasas. Los pacientes con transaminasas elevadas mejoraron a 1 grado o normal dentro de 30 días de la última dosis de Kadcyly en la mayoría de los casos. Se han notificado graves trastornos hepatobiliares, incluyendo hiperplasia nodular regenerativa (HNR) del hígado y algunas de ellas con un resultado fatal debido a la lesión hepática inducida por fármacos en pacientes tratados con Kadcyly en los estudios clínicos. Los casos observados pueden haber sido confundidos por comorbilidades y/o medicaciones concomitantes con potencial hepatotóxico conocido.

La función hepática debe controlarse antes del inicio del tratamiento y cada dosis de Kadcyly. Las reducciones de dosis o discontinuación por incremento de las transaminasas séricas y bilirrubina total se especifican en la sección 2.2 Posología y forma de administración.

No se ha estudiado Kadcyly en pacientes con transaminasas séricas >2.5 veces el LSN o de bilirrubina total >1.5 veces el LSN antes de comenzar el tratamiento. Se suspenderá definitivamente el tratamiento con Kadcyly en los pacientes con las transaminasas séricas >3 veces el LSN y bilirrubina total concomitante >2 veces el LSN.

En muestras de biopsias hepáticas se han identificado algunos casos de hiperplasia nodular regenerativa (HNR) en pacientes tratados con Kadcyly. La HNR es una

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



enfermedad hepática muy infrecuente, caracterizada por una transformación benigna generalizada del parénquima hepático en pequeños nódulos regenerativos. La HNR puede causar hipertensión portal no cirrótica. El diagnóstico de HNR solamente puede confirmarse mediante un análisis histopatológico. La posibilidad de NHR debe considerarse en todos los pacientes con síntomas clínicos de hipertensión portal y/o cirrosis-como el patrón visto en la exploración de la tomografía computada (CT) del hígado pero con cifras normales de transaminasas y no otras manifestaciones de cirrosis. Ante un diagnóstico de NHR, el tratamiento con Kadcyła ha de suspenderse definitivamente.

Kadcyła no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. El tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática debe instaurarse con precaución, debido a la conocida hepatotoxicidad observada con Kadcyła.

Disfunción ventricular izquierda

Los pacientes tratados con Kadcyła corren un riesgo mayor de sufrir una disfunción ventricular izquierda. Se ha observado una fracción de eyección ventricular izquierda <40% en pacientes tratados con Kadcyła; por lo tanto, la insuficiencia cardíaca congestiva sintomática es un riesgo potencial. Se deben realizar pruebas estándar de la función cardíaca (ecocardiografía o ventriculografía isotópica [MUGA]) antes de iniciar el tratamiento con Kadcyła y periódicamente después (por ejemplo: cada tres meses). No se ha estudiado el tratamiento con Kadcyła en pacientes con una FEVI <50%, previo a la iniciación del tratamiento. Directrices específicas sobre modificaciones de la dosis y retirada del tratamiento se hallan en 2.2 Posología y forma de administración: Modificación de la dosis.

Reacciones relacionadas con la infusión

No se ha estudiado el tratamiento con Kadcyła en pacientes en los que se había suspendido definitivamente la administración de trastuzumab a causa de reacciones relacionadas con la infusión (RRI). No se recomienda el tratamiento con Kadcyła en tales pacientes.

En los estudios clínicos con Kadcyła se han descrito RRI, caracterizadas por uno o más de los síntomas siguientes: rubefacción, escalofríos, pirexia, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmos y taquicardia. En general, estos síntomas no fueron graves. En la mayoría de los pacientes, estas reacciones se habían resuelto al cabo de algunas horas o un día de acabada la infusión. En pacientes con RRI graves debe

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



interrumpirse el tratamiento con Kadcylla. En el caso de una RRI potencialmente mortal, debe suspenderse definitivamente el tratamiento con Kadcylla.

Reacciones de hipersensibilidad

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar posibles reacciones de hipersensibilidad, sobre todo durante la primera infusión. En los estudios clínicos con Kadcylla se han observado graves reacciones alérgicas o anafilácticas a la infusión. Se debe disponer de los medicamentos y el equipamiento para emergencias necesarios para tratar inmediatamente tales reacciones.

Hemorragia

Con el tratamiento con Kadcylla se han notificado casos de eventos hemorrágicos, incluidas hemorragias en el sistema nervioso central, respiratorias y gastrointestinales. Algunos de estos eventos hemorrágicos tuvieron un desenlace mortal. En algunos de los casos observados, los pacientes también estaban recibiendo tratamiento anticoagulante o tratamiento antiplaquetario o presentaban trombocitopenia; en otros casos, no había otros factores de riesgo conocidos. Cuando, desde el punto de vista médico, sea preciso el uso concomitante estos fármacos, deberán usarse con precaución y considerarse la necesidad de un control adicional.

Trombocitopenia

Se ha descrito trombocitopenia o disminución del recuento de plaquetas en pacientes tratados con Kadcylla en los estudios clínicos. La mayoría de ellos presentaba episodios de trombocitopenia de grado 1 o 2 ($\geq 50.000/\text{mm}^3$), alcanzándose el nadir en el día 8 y mejorando en general hasta un grado 0 o 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$) en la siguiente dosis prevista. En los ensayos clínicos, la incidencia y la gravedad de la trombocitopenia fueron mayores entre los pacientes asiáticos.

Durante el tratamiento con Kadcylla debe vigilarse estrechamente a los pacientes con trombocitopenia ($\leq 100.000/\text{mm}^3$) y a los que estén tomando anticoagulantes. Se recomienda controlar el recuento plaquetario antes de cada dosis de Kadcylla. No se ha estudiado Kadcylla en pacientes con un recuento $\leq 100.000/\text{mm}^3$ antes de empezar el tratamiento. Si la cifra de plaquetas cae hasta un grado 3 o superior ($< 50.000/\text{mm}^3$), no se debe administrar Kadcylla hasta que retorne al grado 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$).

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neurotoxicidad

En los estudios clínicos con Kadcylla se ha descrito neuropatía periférica, sobre todo de grado 1 y predominantemente sensorial. En caso de neuropatía periférica de grado 3 o 4, el tratamiento con Kadcylla debe suspenderse temporalmente hasta la resolución de los síntomas o hasta que descienda a un grado ≤ 2 . Se mantendrá una vigilancia clínica sistemática de signos y síntomas de neurotoxicidad.

Extravasación

En los estudios clínicos con Kadcylla se han observado reacciones secundarias a una extravasación. Por lo general, estas reacciones fueron leves y consistieron en eritema, dolor a la palpación, dolor o tumefacción en el lugar de la infusión. Estas reacciones se produjeron más frecuentemente dentro de las 24 horas siguientes a la infusión. Hasta el momento no se conoce ningún tratamiento específico para la extravasación de Kadcylla. El lugar de la infusión debe vigilarse estrechamente para detectar si se produce una infiltración subcutánea durante la administración del medicamento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos de Kadcylla en la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria.

Reacciones adversas: Ensayos clínicos

La seguridad de Kadcylla se ha evaluado en más de 1871 pacientes en estudios clínicos. En la tabla 6 se resumen las reacciones adversas (RA) notificadas en relación con el uso de Kadcylla en los estudios clínicos.

Categorías de frecuencia utilizadas en este apartado: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) o poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 6. Resumen de las RA en los pacientes tratados con Kadcylla Reacción adversa (MedDRA)

Clase de órganos y sistemas	Todos los grados (%) <i>n</i> = 1871	Grado 3-5 (%) <i>n</i> = 1871	Categoría de frecuencia
-----------------------------	---	----------------------------------	-------------------------

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			
Trombocitopenia	24,9	8,7	Muy frecuente
Anemia	14,6	3,8	Muy frecuente
Neutropenia	8,1	2,6	Frecuente
<i>Trastornos cardíacos</i>			
Disfunción del ventrículo izquierdo	2,2	0,4	Frecuente
<i>Trastornos oculares</i>			
Sequedad ocular	5,7	0,0	Frecuente
Lagrimación aumentada	4,1	0,0	Frecuente
Visión borrosa	4,0	0,0	Frecuente
Conjuntivitis	3,8	0,0	Frecuente

<i>Trastornos gastrointestinales</i>			
Nauseas	40,0	0,8	Muy frecuente
Estreñimiento	23,7	0,4	Muy frecuente
Vómitos	19,9	1,0	Muy frecuente
Diarrea	19,2	0,7	Muy frecuente
Sequedad de boca	16,0	<0,1	Muy frecuente
Dolor abdominal	15,9	0,9	Muy frecuente
Estomatitis	15,4	0,1	Muy frecuente
Dispepsia	8,0	0,1	Frecuente
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>			
Fatiga	36,8	2,5	Muy frecuente
Pirexia	23,0	0,2	Muy frecuente
Astenia	16,3	1,1	Muy frecuente
Escalofríos	10,3	≤0,1	Muy frecuente
Edema periférico	8,1	0,1	Frecuente
<i>Trastornos hepatobiliares</i>			
Insuficiencia hepática	0,1	0,1	Poco frecuente
Hiperplasia regenerativa nodular	0,1	0,0	Poco frecuente
Hipertensión portal	0,3	0,1	Poco frecuente
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>			
Hipersensibilidad a fármacos	2,6	0,1	Frecuente
<i>Infecciones e infestaciones</i>			
Infección urinaria	11,9	0,4	Muy frecuente
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>			
Reacción relacionada con la infusión	4,0	0,3	Frecuente
<i>Exploraciones complementarias</i>			

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aminotransferasas elevadas	24,2	7,2	Muy frecuente
Fosfatasa alcalina en sangre elevada	5,3	0,5	Frecuente

<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>			
Hipopotasemia	11,0	2,4	Muy frecuente
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>			
Dolor musculoesquelético	35,5	2,4	Muy frecuente
Artralgias	18,9	0,6	Muy frecuente
Mialgias	12,9	0,3	Muy frecuente
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>			
Cefalea	28,1	0,6	Muy frecuente
Neuropatía periférica	22,8	1,3	Muy frecuente
Mareos	9,5	0,2	Frecuente
Disgeusia	6,4	0,0	Frecuente
<i>Trastornos psiquiátricos</i>			
Insomnio	11,7	0,2	Muy frecuente
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>			
Epistaxis	24,3	0,4	Muy frecuente
Tos	19,5	0,1	Muy frecuente
Disnea	13,4	1,5	Muy frecuente
Neumonía	0,7	0,1	Poco frecuente
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			
Exantema	12,4	0,3	Muy frecuente
Prurito	6,0	≤0,1	Frecuente
<i>Trastornos vasculares</i>			
Hemorragia	34,8	2,2	Muy frecuente
Hipertensión arterial	6,5	1,7	Frecuente

Alteraciones analíticas

En la tabla siguiente se recogen las alteraciones analíticas observadas en pacientes tratados con Kadcyly en el estudio clínico TDM4370g/BO21977.

Tabla 7. Alteraciones analíticas en pacientes del estudio TDM4370g/BO21977

Alteraciones analíticas	Trastuzumab emtansina		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Hepáticas			
Bilirrubina elevada	21	<1	0



ASAT elevada	98	8	<1
ALAT elevada	82	5	<1
Hematológicas			
Recuento plaquetario disminuido	85	14	3
Hemoglobina disminuida	63	54	1
Recuento de neutrófilos disminuido	41	4	<1
Potasio			
Potasio disminuido	35	3	<1

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Con Kadcylyl no se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas en el ser humano. Estudios in vitro del metabolismo en microsomas hepáticos del ser humano sugieren que DM1, un componente de trastuzumab emtansina, es metabolizado principalmente por CYP3A4 y, en menor grado, por CYP3A5. DM1 no induce ni inhibe el metabolismo mediado por el citocromo P450 in vitro. La coadministración de Kadcylyl con potentes inhibidores de CYP3A exige especial precaución.

Vía de administración: Infusión intravenosa (I.V.).

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma administración

Para impedir que se produzcan errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Kadcylyl (trastuzumab emtansina) y no trastuzumab.

Kadcylyl debe administrarse únicamente bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Los pacientes tratados con Kadcylyl deben presentar un estado tumoral HER2-positivo, definido como una puntuación 3+ en un análisis validado de inmunohistoquímica (IHQ) o un índice $\geq 2,0$ en un análisis validado de hibridación in situ (ISH).

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Kadcyla debe ser reconstituido y diluido por un profesional sanitario y administrado en infusión intravenosa (i.v.). No se debe administrar en inyección i.v. lenta o rápida.

Pauta posológica

La dosis recomendada de Kadcyla es de 3,6 mg/kg administrados en infusión i.v. cada 3 semanas (ciclo de 21 días) hasta la progresión de la enfermedad o hasta la aparición de efectos secundarios inaceptables.

La dosis inicial se administrará en una infusión i.v. con una duración de 90 minutos. Se debe observar a los pacientes durante la infusión y durante al menos 90 minutos después de la dosis inicial para detectar la aparición de fiebre, escalofríos u otras reacciones relacionadas con la infusión. Se debe vigilar estrechamente el lugar de la infusión para descubrir una posible infiltración subcutánea durante la administración del fármaco.

Si el paciente toleró bien las infusiones anteriores, las dosis posteriores de Kadcyla pueden administrarse en infusiones de 30 minutos; se observará al paciente durante las infusiones y hasta al menos 30 minutos después de su conclusión.

La velocidad de infusión de Kadcyla debe reducirse, o se interrumpirá la infusión, si el paciente desarrolla síntomas relacionados con la infusión. Se suspenderá Kadcyla en caso de reacciones a la infusión potencialmente mortales.

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista, se debe administrar tan pronto como sea posible; no se esperará hasta el siguiente ciclo previsto. La pauta de administración debe ajustarse para mantener un intervalo de 3 semanas entre las dosis. La infusión puede administrarse a la velocidad que toleró el paciente en la infusión más reciente.

Modificaciones de la dosis

El tratamiento de los eventos adversos sintomáticos puede requerir la interrupción temporal, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento con Kadcyla, según las pautas que se presentan en las tablas 1-5.

Tabla 1. Pauta de reducción posológica

Pauta de reducción posológica	Dosis
Dosis inicial	3,6 mg/kg

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Primera reducción de la dosis	3 mg/kg
Segunda reducción de la dosis	2,4 mg/kg
Necesidad de nueva reducción posológica	Suspender el tratamiento

Tabla 2. Pautas para modificar la dosis por elevación de las transaminasas (ASAT/ALAT)

Grado 2 (>2,5 a ≤5 veces el LSN)	Grado 3 (>5 a ≤20 veces el LSN)	Grado 4 (>20 veces el LSN)
Administrar la misma dosis	No administrar Kadcylla hasta que ASAT/ALAT retornen a un grado ≤2 y reducir entonces la dosis en un nivel.	Retirar Kadcylla

ALAT = alanina-aminotransferasa; ASAT = aspartato-aminotransferasa; LSN = límite superior de la normalidad

Tabla 3. Pautas para modificar la dosis por hiperbilirrubinemia

Grado 2 (>1,5 a ≤3 veces el LSN)	Grado 3 (>3 a ≤10 veces el LSN)	Grado 4 (>10 veces el LSN)
No administrar Kadcylla hasta que la bilirrubina total retorne a un grado ≤1 y administrar entonces la misma dosis.	No administrar Kadcylla hasta que la bilirrubina total retorne a un grado ≤1 y reducir entonces la dosis en un nivel.	Retirar Kadcylla

Tabla 4. Pautas para modificar la dosis por trombocitopenia

Grado 3 25.000 a <50.000/mm ³	Grado 4 <25.000/mm ³
No administrar Kadcylla hasta que la cifra de plaquetas retorne a un grado ≤1 (≤75.000/mm ³), y luego tratar con el mismo nivel de dosis.	No administrar Kadcylla hasta que la cifra de plaquetas retorne a un grado ≤1 (≤75.000/mm ³), y luego reducir un nivel de dosis.

Tabla 5. Modificaciones de la dosis por disfunción ventricular izquierda

ICC sintomática	FEVI <40%	FEVI de 40% a ≤45% y disminución ≥10% respecto al valor	FEVI de 40% a ≤45% y disminución <10% respecto al valor	FEVI > 45%

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		inicial	inicial	
Retirar Kadcylla	No administrar Kadcylla. Repetir valoración de FEVI en 3 semanas. Si se confirma que la FEVI es <40%, retirar Kadcylla	No administrar Kadcylla. Repetir valoración de FEVI en 3 semanas siguientes. Si la FEVI no ha retornado dentro del 10% de los puntos del valor basal, retirar Kadcylla.	Continuar el tratamiento con Kadcylla. Repetir valoración de FEVI en 3 semanas.	Continuar el tratamiento con Kadcylla.

ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda

La dosis de Kadcylla no debe aumentarse de nuevo después de haber hecho una reducción de la dosis.

Pautas posológicas especiales:

Ancianos

No es necesario ajustar la dosis de Kadcylla en pacientes ≥ 65 años.

Niños

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Kadcylla en pacientes pediátricos.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis inicial de Kadcylla en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No hay datos suficientes para saber si puede ser necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Kadcylla no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. El tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática debe instaurarse con precaución, debido a la conocida hepatotoxicidad observada con Kadcylla.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Evaluación farmacológica
- Inseto Versión CDS 7.0 de Marzo de 2017 allegado mediante radicado No. 20191059538
- Información para prescribir Versión CDS 7.0 de Marzo de 2017 allegada mediante radicado No. 20191059538

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.6.8. SIMULECT LIOFILIZADO PARA INYECCION 20 MG / VIAL

Expediente : 229421
Radicado : 20191090425
Fecha : 15/05/2019
Interesado : Novartis De Colombia S.A.

Composición:
Cada vial contiene 20mg de Basiliximab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:
Profilaxis del rechazo agudo de órganos en trasplante renal de Novo y debe utilizarse concomitantemente con inmunosupresión basada en ciclosporina para micro emulsión y corticosteroides.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al producto o alguno de sus componentes. Debe ser prescrito solo por médicos experimentados en el uso de terapia inmunosupresora tras un trasplante

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de órganos, la información sobre el uso de inmunosupresores diferentes a ciclosporina y corticoides es limitada. Embarazo y lactancia, no se han realizado estudios en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Precauciones y advertencias:

Generales

Simulect debe ser prescrito únicamente por médicos avezados en la utilización de tratamientos inmunodepresores tras un trasplante de órgano.

Los pacientes que reciban tratamiento con Simulect deben ser atendidos en centros dotados de suficiente personal, de un laboratorio adecuado, de recursos médicos de apoyo y de medicamentos contra las reacciones de hipersensibilidad graves.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han apreciado importantes reacciones de hipersensibilidad aguda (en menos de 24 horas), tanto en la exposición inicial a Simulect como en otra posterior, a saber, reacciones anafilactoideas, como exantema, urticaria, prurito, estornudos, sibilancias, hipotensión, taquicardia, disnea, broncoespasmo, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, fallo respiratorio y síndrome de fuga capilar. Si la hipersensibilidad es grave, se debe suspender el tratamiento con Simulect de forma inmediata y definitiva, es decir, no se debe administrar ninguna otra dosis. Se debe tener cautela a la hora de administrar nuevamente Simulect a un paciente. Se tienen cada vez más indicios de que ciertos pacientes son más propensos a padecer reacciones de hipersensibilidad. Se trata de pacientes a los que, tras la primera administración de Simulect, se ha debido interrumpir la inmunodepresión concomitante de forma prematura por diversas causas, por ejemplo, debido a que no se efectuó el trasplante o a la pérdida temprana del injerto. En algunos de estos pacientes se han observado reacciones de hipersensibilidad aguda al repetir la administración de Simulect en un trasplante ulterior.

Neoplasias e infecciones

Los pacientes con trasplante que reciben tratamientos inmunodepresores basados en asociaciones con o sin Simulect son más susceptibles de padecer trastornos linfoproliferativos (como linfomas) e infecciones oportunistas (como citomegalovirus). En los ensayos clínicos, la incidencia de infecciones oportunistas fue similar en los pacientes que recibían tratamientos inmunodepresores con o sin Simulect. En un análisis conjunto de dos estudios de ampliación de cinco años, no se apreciaron

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



diferencias en la incidencia de neoplasias malignas y de trastornos linfoproliferativos entre los tratamientos inmunodepresores con o sin Simulect.

Vacunas

No se dispone de datos sobre los efectos de las vacunas atenuadas o inactivas o sobre la transmisión de infecciones a través de vacunas atenuadas en los pacientes tratados con Simulect. No se recomienda la administración de vacunas atenuadas (elaboradas con microbios vivos) a los pacientes inmunodeprimidos. Estos pacientes pueden recibir vacunas inactivadas, pero la respuesta a la vacuna puede depender del grado de inmunodepresión.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Simulect ha sido objeto de cuatro estudios comparativos con placebo, con doble enmascaramiento y aleatorizados, realizados en pacientes con trasplante renal: en dos de estos estudios los pacientes recibieron simultáneamente ciclosporina para microemulsión y corticosteroides (346 y 380 pacientes); en otro estudio los pacientes recibieron al mismo tiempo ciclosporina para microemulsión, azatioprina y corticosteroides (340 pacientes), y en el cuarto, los pacientes recibieron concomitantemente ciclosporina para microemulsión, micofenolato mofetilo y corticosteroides (123 pacientes).

Simulect también se comparó con un preparado de inmunoglobulinas policlonales dirigidas contra los linfocitos T (ATG/ALG) en un estudio comparativo con tratamiento activo realizado en pacientes que habían recibido un trasplante renal; todos los pacientes recibieron simultáneamente ciclosporina para microemulsión, micofenolato mofetilo y corticosteroides (135 pacientes). Los datos de seguridad en pacientes pediátricos se obtuvieron de un estudio farmacocinético y farmacodinámico realizado sin enmascaramiento en receptores de trasplante renal (41 pacientes).

Incidencia de acontecimientos adversos: los datos indican que Simulect no produce más acontecimientos adversos que los que se observan en los receptores de un trasplante a consecuencia de sus enfermedades subyacentes y la administración simultánea de inmunodepresores y otros medicamentos. En los cuatro ensayos comparativos con placebo, los 590 pacientes tratados con la dosis recomendada de Simulect presentaron idéntica pauta de acontecimientos adversos que los 595 pacientes que recibieron el placebo. Simulect no aumentó la incidencia de acontecimientos adversos graves más que el placebo. La incidencia global de acontecimientos adversos asociados al tratamiento en la totalidad de pacientes

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de los estudios no fue significativamente diferente entre Simulect (7,1%-40%) y el placebo (7,6%-39%). En el estudio comparativo con tratamiento activo, menos pacientes con Simulect (11,4%) que con ATG/ALG (41,5%) padecieron acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento.

Antecedentes de uso en adultos: los acontecimientos registrados con mayor frecuencia (>20%) tras la biterapia o triterapia en ambos grupos de tratamiento (Simulect frente al placebo o ATG/ALG) fueron: estreñimiento, infecciones de las vías urinarias, dolor, náuseas, edema periférico, hipertensión, anemia, cefalea, hiperpotasemia, hipercolesterolemia, complicación de la herida quirúrgica, incremento de peso, aumento de creatinina en sangre, hipofosfatemia, diarrea e infección de las vías respiratorias altas. Experiencia pediátrica: los acontecimientos más frecuentes (>20%) tras biterapias en ambas cohortes (<35 kg frente a \geq 35 kg de peso) fueron: infecciones de las vías urinarias, hipertricosis, rinitis, fiebre, hipertensión, infección de las vías respiratorias altas e infección vírica, septicemia y estreñimiento.

Incidencia de neoplasias malignas: en todos los estudios, la incidencia global de neoplasias malignas fue semejante entre los grupos que recibieron Simulect o el tratamiento de referencia. En términos generales se registró enfermedad linfoproliferativa o linfoma en el 0,1% (1/701) de los pacientes del grupo de Simulect, en el 0,3% (2/595) de los pacientes que recibieron el placebo y en ninguno de los pacientes tratados con ATG/ALG. Se comunicaron otros procesos malignos en el 1,0% (7/701) de los pacientes del grupo de Simulect, en el 1,2% (7/595) de los pacientes que recibieron el placebo y en el 4,6% (3/65) de los pacientes tratados con ATG/ALG.

No se apreciaron diferencias en la incidencia de neoplasias malignas o de trastornos linfoproliferativos entre Simulect (7%; 21/295) y el placebo (7%; 21/291) en un análisis conjunto de dos estudios de ampliación de 5 años.

Incidencia de episodios infecciosos: la incidencia global y la pauta de episodios infecciosos entre los pacientes en biterapia y triterapia fueron similares entre los grupos de Simulect o del placebo (Simulect: 75,9%, placebo o ATG/ALG: 75,6%). La incidencia de infecciones graves fue similar en el grupo de Simulect y en los grupos que recibieron el medicamento de comparación (26,1% y 24,8%, respectivamente). La incidencia de infecciones por citomegalovirus (CMV) tras la administración de biterapias o triterapias fue similar en ambos grupos (14,6% frente a 17,3%). La incidencia y las causas de muerte tras una biterapia o triterapia fueron similares en los grupos de Simulect (2,9%) y del placebo o ATG/ALG (2,6%), siendo las infecciones la causa más común de muerte en ambos grupos de tratamiento (Simulect: 1,3%,

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



placebo o ATG/ALG: 1,4%). En un análisis conjunto de dos estudios de ampliación de cinco años, la frecuencia y causa de muertes fueron similares en ambos grupos terapéuticos (Simulect: 15%, placebo: 11%), la causa principal de muerte fueron las anomalías cardíacas, como la insuficiencia cardíaca o el infarto de miocardio (Simulect: 5%, placebo: 4%).

Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas realizadas desde la comercialización del producto Las comunicaciones espontáneas efectuadas desde la comercialización del producto han permitido identificar las reacciones adversas siguientes, presentadas por clase de órgano, aparato o sistema.

Como estas reacciones son comunicadas voluntariamente por una población de tamaño incierto no siempre es posible estimar su frecuencia con exactitud.

Trastornos del sistema inmunitario

Reacciones de hipersensibilidad o anafilactoideas, como exantema, urticaria, prurito, estornudos, sibilancias, broncoespasmo, disnea, edema pulmonar, fallo cardíaco, hipotensión, taquicardia, fallo respiratorio, síndrome de fuga capilar, síndrome de liberación de citocinas.

Interacciones:

Simulect es una inmunoglobulina, de modo que no cabe esperar que ocurran interacciones farmacológicas de carácter metabólico.

Comedicación habitual en los trasplantes de órganos

En los ensayos clínicos se han administrado junto a Simulect otros medicamentos de uso habitual en los trasplantes de órgano –además de la ciclosporina para microemulsión, corticoesteroides, azatioprina y micofenolato mofetilo–, sin que jamás se observara un aumento de efectos adversos. Entre esos medicamentos figuran antivíricos, antibacterianos y antimicóticos sistémicos, analgésicos y antihipertensores tales como los betabloqueantes o los antagonistas del calcio y los diuréticos.

En los estudios de fase III originales, en los tres primeros meses que siguieron al trasplante, el 14% de los pacientes del grupo de Simulect y el 27% de los pacientes del grupo del placebo padecieron episodios de rechazo agudo que debieron tratarse con anticuerpos (OKT 3 o ATG/ALG), sin que se observara un incremento de acontecimientos adversos ni de infecciones en el grupo de Simulect con respecto al placebo. En tres ensayos clínicos se ha investigado el uso de Simulect asociado a triterapias a base de azatioprina o de micofenolato mofetilo. La depuración corporal total de basiliximab (Simulect) se redujo en un 22% en promedio cuando se añadió

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



azatioprina a un tratamiento consistente en ciclosporina para microemulsión y corticoesteroides. La depuración corporal total de basiliximab (Simulect) se redujo en un 51% en promedio cuando se añadió micofenolato mofetilo a un tratamiento consistente en ciclosporina para microemulsión y corticoesteroides. El uso de Simulect como parte de una triterapia con azatioprina o micofenolato mofetilo no incrementó los acontecimientos adversos ni las infecciones más que el placebo.

Anticuerpos humanos antimurínicos

En un ensayo clínico donde participaron 172 pacientes tratados con Simulect se observó la formación de anticuerpos humanos antimurínicos, sin valor diagnóstico de la tolerabilidad clínica. La incidencia fue de 2/138 en los pacientes no expuestos a muromonab-CD3 y de 4/34 en los pacientes que recibieron muromonab-CD3 de forma simultánea. El uso de Simulect no impide la administración subsiguiente de un tratamiento con preparados de anticuerpos dirigidos contra linfocitos murinos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Población destinataria general

Adultos

La dosis total convencional es de 40 mg, que se reparte en dos dosis de 20 mg cada una. La primera dosis de 20 mg se proporciona en las dos horas que preceden al trasplante quirúrgico. No se debe administrar Simulect a menos de tener la absoluta certeza de que el paciente recibirá el injerto y un tratamiento inmunodepresor concomitante.

La segunda dosis de 20 mg se administra cuatro días después del trasplante. En caso de reacciones de hipersensibilidad graves a Simulect o de pérdida del injerto no debe administrarse la segunda dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (1-17 años)

En los pacientes pediátricos que pesan menos de 35 kg, la dosis total recomendada es de 20 mg, repartida en dos dosis de 10 mg cada una. En los pacientes pediátricos que pesen 35 kg o más se recomienda una dosis idéntica a la de los adultos, a saber, 40 mg en total, repartida en dos dosis de 20 mg cada una. La primera dosis debe

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administrarse durante las dos horas que preceden al trasplante. No se debe administrar Simulect a menos de tener la absoluta certeza de que el paciente recibirá el injerto y un tratamiento inmunodepresor concomitante. La segunda dosis debe administrarse 4 días después del trasplante. En caso de reacciones de hipersensibilidad graves a Simulect o de pérdida del injerto no debe administrarse la segunda dosis.

Pacientes geriátricos (≥ 65 años)

Aunque se dispone de escasos datos sobre el uso de Simulect en personas de edad avanzada, no existen pruebas de que estos pacientes requieran una posología diferente de la de adultos más jóvenes.

Modo de administración

Una vez reconstituido, Simulect puede administrarse en infusión intravenosa durante 20-30 minutos o en bolo intravenoso. En el apartado INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN se proporciona información sobre la reconstitución de Simulect.

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 Ene-2014
- Información para prescribir versión Ene-2014
- Declaración Sucinta versión Ene 2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

En cuanto al plan de gestión de riesgos, teniendo en cuenta que el trámite estudiado se trata de una solicitud de un medicamento nuevo, la circular externa 600-7468-2016 del 31 de agosto de 2016 registra que "se hace necesario contar con la presentación de los planes en mención en el escenario de la

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



evaluación farmacológica", por lo tanto el solicitante debe allegar el Plan de Gestión de Riesgos que registre los riesgos asociados con el medicamento y contemple el plan de Farmacovigilancia y las medidas de minimización de riesgos.

3.6.9. BOTOX® BTX-A® 50 U

Expediente : 20004997
Radicado : 20181224576 / 20191092717
Fecha : 17/05/2019
Interesado : Allergan de Colombia S.A

Composición: Cada vial contiene 50U de Clostridium Botulinum Toxina Tipo A

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de la hiperactividad muscular por su acción como agente inhibidor de liberación de acetilcolina pre-sináptica, en las patologías:

Oftalmología:

- Blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía
- Estrabismo
- Distonía focal

Neurología:

- Parálisis cerebral
- Tremor
- Espasticidad
- Distonías
- Mioclonías
- Espasmo hemifacial
- Cefalea tensional
- Torticolis espasmódica.
- Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica

Urología:

- Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otorrinolaringología:

- Temblor palatal esencial
- Disfonía espasmódica.

Dermatología:

- Hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales.
- Tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales

Traumatología/Ortopedia:

- Padecimientos espásticos, dolor en espalda, cuello y espina dorsal asociados a contracturas patológicas.

Contraindicaciones:

Botox® está contraindicado:

En individuos con hipersensibilidad conocida a la toxina botulínica tipo A o a cualquiera de sus excipientes.

En presencia de infección en el sitio (o sitios) de inyección propuesto(s). Botox® para el tratamiento de hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga, disfunción de la vejiga, está también contraindicado en:

- Pacientes con infección aguda del tracto urinario.
- Pacientes con retención urinaria aguda quienes no se realizan rutinariamente limpieza con autocateterización intermitente (CIC).
- Pacientes con miastenia gravis o Síndrome de Eaton Lambert

Precauciones y advertencias:

General

La anatomía relevante y cualesquiera alteraciones de la anatomía debidas a procedimientos quirúrgicos previos deben ser ponderadas antes de administrar Botox®. Debe evitarse la inyección de Botox® en estructuras anatómicas vulnerables.

Eventos adversos serios incluyendo resultados fatales han sido reportados en pacientes que habían recibido tratamiento con Botox® inyectado directamente en las

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



glándulas salivares, la región oro-lingualfaringea, esófago y estómago. Algunos pacientes tenían preexistencia de disfagia o debilidad significativa.

Se ha reportado neumotórax asociado con el procedimiento de inyección después de la administración de Botox® cerca del tórax. Es necesario tener precaución al inyectarlo cerca del pulmón, particularmente de los ápices.

Se deberá tener precaución al usar Botox® en presencia de inflamación en el sitio (o sitios) de inyección propuesto(s) o cuando haya debilidad excesiva o atrofia en el músculo objetivo.

Como se espera con cualquier procedimiento de inyección, Ha habido reportes de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematomas en asociación con la inyección. El dolor y/o la ansiedad relacionados con la aguja han traído consigo respuestas vasovagales que han incluido hipotensión sintomática transitoria y síncope.

Reacciones de Hipersensibilidad:

Reacciones serias y/o inmediatas de hipersensibilidad tales como, anafilaxis y enfermedad del suero han sido reportadas en raras ocasiones, como también lo han sido otras manifestaciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, edema de tejidos blandos y disnea. Algunas de estas reacciones han sido reportadas después del uso de BOTOX® ya sea por si solo o en conjunción con otros productos asociados con reacciones similares. De presentarse una reacción de esta naturaleza, no se deberán administrar más inyecciones y se deberá instituir una terapia médica apropiada en forma inmediata. Se reportó un caso fatal de anafilaxis en el cual el paciente murió después de que se le inyectara Botox® diluido inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. La causalidad de Botox®, de la lidocaína o de ambos no ha sido determinado.

Trastornos Neurológicos Preexistentes:

Se deberá tener precaución extrema al administrar Botox® a individuos con enfermedades neuropáticas motoras periféricas (p. ej., esclerosis lateral amiotrófica o neuropatía motora) o con trastornos de la conexión neuromuscular (p. ej., miastenia grave o síndrome de Lambert-Eaton). Los pacientes con trastornos de la conexión neuromuscular pueden llegar a presentar un incremento del riesgo de efectos sistémicos clínicamente significativos (incluyendo disfagia severa y afectación

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



respiratoria), al recibir dosis típicas de Botox®. Ha habido casos raros de administración de toxina botulínica a pacientes con trastornos, conocidos o no conocidos, de la conjunción neuromuscular, en los cuales los pacientes han mostrado sensibilidad extrema a los efectos sistémicos de las dosis clínicas típicas. En algunos de estos casos, la disfagia ha durado varios meses y ha hecho necesario colocar un tubo de alimentación gástrica. Al ser expuestos a dosis sumamente elevadas, los pacientes con trastornos neurológicos (p. ej., parálisis cerebral pediátrica o espasticidad del adulto) también pueden llegar a presentar un aumento del riesgo de efectos sistémicos clínicamente significativos.

Efectos adversos distantes del sitio de inyección:

Datos de seguridad obtenidos después de la comercialización para Botox® y otras toxinas botulínicas aprobadas sugieren que, en ciertos casos, es posible que los efectos de la toxina sean observados en lugares distantes del sitio de inyección. Los síntomas concordantes con el mecanismo de acción de la toxina botulínica han sido reportados horas a semanas después de la inyección y han incluido debilidad muscular, ptosis, diplopía, visión borrosa, debilidad facial, disfagia, trastornos del habla y de la deglución, estreñimiento, neumonía por aspiración, dificultad para respirar y depresión respiratoria. Es probable que el riesgo de presentar síntomas sea mayor en los niños tratados para espasticidad, pero los síntomas también pueden presentarse en pacientes con condiciones y comorbilidades subyacentes que los predispondrían a padecer dichos síntomas, incluyendo a adultos tratados para espasticidad y otras condiciones, y en pacientes que son tratados con dosis elevadas. La dificultad para deglutir y para respirar pueden amenazar la vida y se ha reportado la muerte, aunque no se ha establecido una asociación causal definitiva con Botox®.

Se deberá aconsejar a los pacientes o cuidadores que busquen atención médica inmediata de surgir trastornos de la deglución, del habla o de tipo respiratorio.

Sistema Cardiovascular:

Ha habido reportes de eventos adversos que han involucrado al sistema cardiovascular después de la administración de Botox®, incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunos de ellos con desenlace fatal. Algunos de los pacientes en cuestión presentaban factores de riesgo incluyendo enfermedad cardiovascular preexistente. Se desconoce la relación exacta de estos eventos con Botox®.

Crisis Convulsivas:

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han reportado crisis convulsivas de nueva aparición o recurrentes, típicamente en pacientes con predisposición para presentar estos eventos. La relación exacta entre estos eventos y la inyección con Botox® no ha sido establecida. Los reportes en niños correspondieron predominantemente a pacientes con parálisis cerebral tratados para espasticidad.

Inmunogenicidad:

La formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina botulínica tipo A pueden reducir la efectividad del tratamiento con Botox® al inactivar la actividad biológica de la toxina. Los factores críticos para la formación de anticuerpos neutralizantes no han sido bien caracterizados. El potencial de formación de anticuerpos se puede minimizar inyectando las dosis efectivas más bajas, administradas con el mayor intervalo posible entre inyecciones.

Albúmina Humana:

Este producto contiene albumina sérica humana, un derivado de la sangre humana. Con base en procesos eficaces de selección de donantes y manufactura del producto, este conlleva un riesgo extremadamente remoto de transmisión de enfermedades virales. El riesgo teórico de transmisión de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD) también es considerado como extremadamente remoto. No se han identificado casos de transmisión de enfermedades virales o CJD en asociación con la albúmina.

Blefaroespasmos/ Espasmo hemifacial:

La reducción del parpadeo después de la inyección de Botox® en el músculo orbicular del ojo puede traer consigo exposición de la córnea, defectos epiteliales persistentes y ulceración de la córnea, especialmente en pacientes con trastornos del nervio craneal VII. Se ha presentado un caso de perforación de la córnea en un ojo afáquico que hizo necesario un injerto de córnea debido a este efecto. Se deberá efectuar una evaluación cuidadosa de la sensación de la córnea en los ojos previamente operados y evitar la inyección en el área del párpado medial inferior para evitar ectropión, así como tratar eficazmente todo defecto epitelial. Puede que esto haga necesario el uso de gotas protectoras, ungüentos o lentes de contacto blandos terapéuticos o el cierre del ojo con un parche u otros medios. Debido a la actividad anticolinérgica de la toxina botulínica, se deberá tener precaución al tratar a pacientes con riesgo de glaucoma por cierre angular, incluyendo a pacientes con ángulos anatómicamente estrechos.

Estrabismo:

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Botox® no es eficaz para el estrabismo paralítico crónico excepto para reducir la contractura del antagonista en conjunción con reparación quirúrgica. La eficacia de Botox® en desviaciones de más de 50 dioptrías de prisma, en el estrabismo restrictivo, en el síndrome de Duane con debilidad del recto lateral y en el estrabismo secundario causado por recesión quirúrgica excesiva previa del antagonista es dudosa. Puede que para aumentar la eficacia sea necesario realizar múltiples inyecciones a través del tiempo. Durante la administración de Botox® para el tratamiento del estrabismo se han presentado hemorragias retrobulbares suficientes para afectar la circulación retinal, como consecuencia de penetraciones de la aguja en la órbita. Se recomienda tener acceso a instrumentos apropiados para examinar y descomprimir la órbita. También se han presentado penetraciones del globo ocular por las agujas. Deberá disponerse de un oftalmoscopio para diagnosticar esta condición. Puede que la inducción de parálisis en uno o más músculos extraoculares produzca desorientación espacial, visión doble o señalización pasada (“past-pointing”). Cubrir el ojo afectado puede aliviar estos síntomas.

Distonía Cervical:

La disfagia es un evento adverso reportado comúnmente después del tratamiento de pacientes con distonía cervical, con todos los tipos de toxinas botulínicas. Se deberá informar a los pacientes con distonía cervical sobre la posibilidad de experimentar disfagia que puede ser leve, pero podría ser severa. Puede que la disfagia persista por dos a tres semanas después de la inyección, pero se ha reportado una duración de hasta 5 meses después de la inyección. Como consecuencia de la disfagia existe el potencial de que se presente aspiración, disnea y, ocasionalmente, la necesidad de alimentación con tubo. En casos raros se ha reportado disfagia seguida de neumonía por aspiración y muerte.

Las inyecciones en el elevador de la escapula pueden asociarse con un aumento del riesgo de infección de las vías respiratorias superiores y disfagia. La disfagia ha contribuido a una disminución de la ingesta de alimento y agua que ha traído consigo pérdida de peso y deshidratación. Puede que los pacientes con disfagia subclínica presenten un mayor riesgo de experimentar disfagia más severa después de una inyección de Botox®.

Limitar la dosis inyectada en ambos músculos esternocleidomastoideos a menos de 100 U puede reducir la incidencia de disfagia. Se ha reportado que los pacientes con menor masa muscular en el cuello o los pacientes que reciben inyecciones bilaterales en los esternocleidomastoideos presentan mayor riesgo de disfagia. La disfagia es

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



atribuible a la difusión localizada de la toxina a la musculatura esofágica. Se deberá aconsejar a los pacientes o cuidadores que busquen atención médica inmediata de surgir trastornos de la deglución, del habla o de tipo respiratorio.

Espasticidad focal asociada con parálisis cerebral pediátrica y espasticidad focal de las extremidades superiores e inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

Botox® es un tratamiento para espasticidad focal que solo ha sido estudiado en asociación con regímenes de atención estándar usuales y no tiene por propósito reemplazar dichas opciones de tratamiento. No es probable que Botox® sea eficaz para mejorar el rango de movimiento en una articulación afectada por una contractura fija.

No se debe usar Botox® para el tratamiento de la espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes adultos que han sufrido un accidente cerebrovascular si no se espera que la reducción en el tono muscular produzca una función mejorada (por ejemplo, mejora en la marcha), o mejoría de los síntomas (por ejemplo, reducción del dolor) o facilite los cuidados que se le prestan al paciente.

Se debe proceder con cautela cuando se tratan pacientes con espasticidad secundaria a un accidente cerebrovascular los cuales pueden correr un mayor riesgo de sufrir caídas. Se debe proceder con cautela cuando se usa Botox® para el tratamiento de la espasticidad focal en las extremidades inferiores en pacientes geriátricos que han sufrido un accidente cerebrovascular con comorbilidades significativas y solo se debe iniciar el tratamiento si se considera que los beneficios superan los potenciales riesgos.

Ha habido reportes espontáneos raros de muerte, en ocasiones asociada con neumonía por aspiración, en niños con parálisis cerebral severa después del tratamiento con toxina botulínica. Se deberá tener precaución al tratar a pacientes pediátricos que presentan debilidad neurológica significativa, disfagia o un historial reciente de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar.

Disfonía espasmódica:

En general, el tratamiento de la disfonía espasmódica con Botox® deberá ser evitado en pacientes que habrán de someterse a una cirugía electiva que requerirá anestesia general, ya que Botox® relaja las cuerdas vocales, lo cual potencialmente incrementa

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



el riesgo de aspiración perioperatoria, etc. Se recomienda que este procedimiento sea llevado a cabo por médicos apropiadamente capacitados y en instalaciones preparadas para manejar el estridor reflejo que se llegara a presentar asociado con el procedimiento.

Hiperhidrosis:

Hiperhidrosis primaria de las axilas: Los pacientes deberán ser evaluados para detectar potenciales causas de hiperhidrosis secundaria (p. ej., hipertiroidismo o feocromocitoma) a fin de evitar el tratamiento sintomático de la hiperhidrosis sin diagnóstico y/o tratamiento de la enfermedad subyacente.

Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:

Disfunción de la vejiga

Se debe tener las precauciones médicas adecuadas al realizar la cistoscopia. En pacientes que no están cateterizados, el volumen de orina residual después de evacuar debe evaluarse 2 semanas después del tratamiento y periódicamente como es medicamento apropiado hasta 12 semanas.

A los pacientes se les debe instruir para que contacten su médico en caso de experimentar dificultades al evacuar ya que puede ser necesaria la cateterización. Debido al riesgo de retención urinaria, solamente deben ser considerados para el tratamiento los pacientes que estén dispuestos o sean aptos para iniciar cateterización post-tratamiento, en caso que se requiera.

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor

En estos pacientes, se puede presentar disreflexia autonómica asociado con el procedimiento, la cual podría hacer necesaria una terapia médica pronta.

Líneas Faciales Hiperfuncionales:

Arrugas en la parte superior del rostro – frente, canto lateral y glabellares: La reducción del parpadeo causada por la inyección de Botox® en el músculo orbicular del ojo puede ocasionar exposición de la córnea, defectos epiteliales persistentes y ulceración de la córnea, especialmente en pacientes con trastornos del nervio craneal VII. Se deberá tener precaución al utilizar tratamiento con Botox® en pacientes con inflamación en el sitio de inyección, asimetría facial pronunciada, ptosis, dermatocalasis excesiva, cicatrices dérmicas profundas o piel sebácea gruesa, o imposibilidad de disminuir sustancialmente las líneas glabellares extendiéndolas físicamente.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica:

Consulte las Advertencias y Precauciones precedentes, las cuales incluyen información específica para las inyecciones en cabeza y cuello, ya que los sitios de inyección son similares.

Reacciones adversas:

General

En general, las reacciones adversas se presentan dentro de los primeros días posteriores a la inyección y, si bien suelen ser transitorias, pueden llegar a durar varios meses (o más tiempo en casos raros).

La debilidad muscular local representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica en el tejido muscular. Sin embargo, se ha reportado debilidad de los músculos adyacentes y/o de músculos distantes del sitio de inyección.

Tal como cabe esperar para cualquier procedimiento de inyección, ha habido reportes de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematomas en asociación con la inyección. El dolor y/o la ansiedad relacionados con la aguja han traído consigo respuestas vasovagales que han incluido hipotensión sintomática transitoria y síncope.

Experiencia de estudios clínicos

Reacciones adversas – frecuencia por indicación:

A continuación, se presenta la frecuencia de reacciones adversas documentada durante los estudios clínicos para cada indicación. La frecuencia es definida de la siguiente manera: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$) raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) y muy raros ($< 1/10,000$).

Blefaroespasmos / espasmo hemifacial:

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de estudios clínicos controlados y de estudios abiertos que incluyeron a 1732 pacientes tratados con Botox®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos del sistema nervioso: Poco comunes: Mareos, parálisis facial; Trastornos oculares; Muy común: Ptosis del párpado; Comunes: Queratitis punteada, lagofthalmos, ojo seco, fotofobia, irritación ocular, aumento del lagrimeo; Poco comunes: Queratitis, ectropión, diplopía,

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



entropión, visión borrosa; Raros: Edema de los párpados; Muy raros: Queratitis ulcerativa, defecto epitelial corneal, perforación corneal. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos; Común: Equimosis; Poco común: Sarpullido.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Poco común: Fatiga.

Estrabismo:

En los datos de seguridad recopilados a partir de estudios clínicos controlados, los cuales incluyeron a aproximadamente 2058 pacientes tratados con Botox®, se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos oculares: Muy comunes: Ptosis del párpado, trastorno del movimiento ocular; Poco comunes: Hemorragias retrobulbares oculares, penetración en el ojo, pupila de Holmes-Adie ; Raros: Hemorragia vítrea.

Distonía:

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de un estudio doble ciego controlado con placebo que incluyó a 231 pacientes tratados con Botox®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Infecciones e infestaciones: Comunes: Rinitis, infección del tracto respiratorio superior. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Mareos, hipertonía, hipoestesia, somnolencia, cefalea. Trastornos oculares; Poco comunes: Diplopía, ptosis del párpado. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Poco comunes: Disnea. Trastornos gastrointestinales: Muy común: Disfagia; Comunes: Boca seca, náuseas. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Muy común: Debilidad muscular; Común: Rigidez musculoesquelética. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Dolor; Comunes: Astenia, malestar, síndrome similar a resfriado; Poco común: Pirexia

Espasticidad de las extremidades superiores asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en 74 niños tratados para espasticidad de las extremidades superiores: Infecciones e infestaciones: Comunes: Influenza, neumonía. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Torpeza, hipoquinesia. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Debilidad muscular, espasmos musculares, dedo en gatillo. Trastornos renales y urinarios: Común: Poliuria. Trastornos gastrointestinales: Comunes: Vómito. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Dislocación de articulación, caída, contusión. Trastornos generales y condiciones en el sitio de

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administración: Muy común: Molestia en el sitio de inyección; Comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección

Espasticidad de las extremidades inferiores asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo y de un estudio de extensión abierto, los cuales incluyeron a aproximadamente 304 pacientes tratados con Botox®: Infecciones e infestaciones: Muy comunes: Infección viral, infección del oído.

Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Somnolencia, alteración de la marcha, parestesia. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Común: Sarpullido. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Mialgia, debilidad muscular, dolor en extremidad. Trastornos renales y urinarios: Común: Incontinencia urinaria. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Caída. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Malestar, dolor en el sitio de inyección, astenia

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos que incluyeron a 339 pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Común: Hipertonía; Poco comunes: Hipoestesia, cefalea, parestesia. Trastornos vasculares: Poco comunes: Hipotensión ortostática. Trastornos gastrointestinales: Poco comunes: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Equimosis; Poco comunes: Dermatitis, prurito, sarpullido. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Dolor en extremidad, debilidad muscular; Poco comunes: Artralgia, bursitis. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor en el sitio de inyección, pirexia, enfermedad similar a influenza; Poco comunes: Astenia, dolor, hipersensibilidad en el sitio de inyección, malestar.

Espasticidad focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos: Las siguientes reacciones adversas, se reportaron con mayor frecuencia ($\geq 1\%$) en los pacientes tratados con BOTOX® y con mayor frecuencia que por pacientes tratados con placebo en ensayos clínicos doble ciego controlados por placebo para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores en adultos.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Común: Edema periférico.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Artralgia, rigidez musculoesquelética.

Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Común: Sarpullido.

No se observó cambio en el perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

Disfonía espasmódica: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Muy común: Disfonía. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Comunes: Aspiración, estridor; Poco comunes: Tos. Trastornos gastrointestinales: Muy común: Disfagia; Poco común: Náuseas. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Común: Dolor; Poco común: Enfermedad similar a influenza.

Hiperhidrosis: Hiperhidrosis axilar primaria: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos, los cuales incluyeron a 397 pacientes tratados con Botox®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, parestesia.

Trastornos vasculares: Común: Sofocos. Trastornos gastrointestinales: Común: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Hiperhidrosis, olor anormal de la piel, prurito, nódulo subcutáneo, alopecia. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Común: Dolor en extremidad. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Dolor en el sitio de inyección; Comunes: Dolor, edema en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, hipersensibilidad en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección, astenia. Nota: Se reportó un incremento de la sudoración no axilar en 4.5% de los pacientes, dentro del mes posterior a la inyección sin que se observara un patrón en lo que se refiere a los sitios anatómicos afectados. Se observó una resolución en aproximadamente 30% de los pacientes dentro de un periodo de cuatro meses.

En un estudio abierto de Botox® (50 U por axila) en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad (n = 144), los eventos adversos más comunes (reportados en >3% de los pacientes) incluyeron amigdalitis (3.5%), nasofaringitis (4.9%) e infección del

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tracto respiratorio superior (21.5%). Las reacciones adversas de dolor en el sitio de inyección en hiperhidrosis fueron reportadas en dos pacientes cada uno. El perfil de seguridad de Botox® para el tratamiento de la hiperhidrosis en adolescentes fue similar al observado en la población adulta.

Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:

Vejiga Hiperactiva:

Las siguientes tasas fueron reportadas de los ensayos clínicos pivotaes doble-ciego, placebo-controlados, fase 3, durante el ciclo de tratamiento completo con Botox® 100 U:

Infecciones e infestaciones: Muy comunes: Infección del tracto urinario. Comunes: Bacteriuria. Trastornos renales y urinarios Muy comunes: Disuria. Comunes: Retención urinaria, polaquiuria. Investigaciones: Comunes: volumen de orina residual*
*PVR elevado no requiere cateterización

Las reacciones adversas relacionadas al procedimiento que se presentaron con una frecuencia común fueron disuria y hematuria.

La cateterización fue iniciada en el 6.5% después del tratamiento con Botox® 100 Unidades en comparación con 0.4% en el grupo placebo.

No se observaron cambios en el perfil general de seguridad con dosis repetidas.

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

Se reportaron las siguientes tasas con Botox® (200 U) durante el ciclo de tratamiento completo (duración media de la exposición: 44 semanas) de los estudios clínicos doble ciego, placebo controlados: Infecciones e infestaciones: Muy común: Infección del tracto urinario. Trastornos psiquiátricos: Común: Insomnio. Trastornos gastrointestinales: Común: Estreñimiento. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Debilidad muscular, espasmo muscular. Trastornos renales y urinarios: Muy común: Retención urinaria; Comunes: Hematuria*, disuria*, divertículo de la vejiga. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Fatiga, alteración de la marcha. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Disreflexia autonómica*, caída.*

*Reacciones adversas relacionadas con los procedimientos

No se observó un cambio del perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se observó una diferencia de la tasa anual de exacerbaciones de MS (número de eventos de exacerbación de MS por año-paciente) (Botox® = 0.23, placebo = 0.20) en los pacientes con MS enrolados en los estudios esenciales.

De los pacientes sin cateterización en la línea basal antes del tratamiento, se inició cateterización en 38.9% después del tratamiento con Botox® (200 U) en comparación con 17.3% con el placebo.

Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de dos estudios doble ciego controlados con placebo que incluyeron a 687 pacientes tratados con Botox®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, migraña, parestia facial. Trastornos oculares: Comunes: Ptosis del párpado. Trastornos gastrointestinales: Poco comunes: Disfagia. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor en el sitio de inyección. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Prurito, salpullido; Poco comunes: Dolor de la piel. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Dolor del cuello, rigidez musculoesquelética, debilidad muscular, mialgia, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, tirantez muscular; Poco comunes: Dolor en la mandíbula.

Se reportó migraña (incluyendo empeoramiento de migraña) en 3.8% de los pacientes tratados con Botox® y 2.6% de quienes recibieron un placebo, típicamente dentro del primer mes posterior al tratamiento. Estas reacciones no volvieron a presentarse en forma constante con los ciclos de tratamiento subsecuentes y la incidencia general disminuyó con las repeticiones del tratamiento. La tasa de discontinuaciones debidas a eventos adversos en estos estudios de Fase 3 fue de 3.8% con Botox® vs. 1.2% con placebo.

Líneas faciales Hiperfuncionales:

Líneas glabellares: Se reportaron los siguientes eventos adversos en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, multicéntricos y controlados con placebo que incluyeron a 405 pacientes tratados con Botox®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, parestesia. Trastornos oculares: Común: Ptosis del párpado. Trastornos gastrointestinales: Común: Náuseas: Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Eritema, tirantez de la piel. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Común: Debilidad muscular. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes:

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dolor facial, edema en el sitio de inyección, equimosis, dolor en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección.

Frente: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con Botox®: Trastornos del sistema nervioso: Muy común: Cefalea. Trastornos oculares: Muy común: Edema de los párpados. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, prurito en el sitio de aplicación, dolor facial

Canto lateral: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con Botox®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea. Trastornos oculares: Comunes: Ptosis del párpado, edema del párpado; Raros: Diplopía. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Raros: Debilidad muscular. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Formación de hematomas en el sitio de inyección; Comunes: Dolor facial

No se reportaron eventos adversos con la administración simultánea de 44U para el tratamiento de las líneas de patas de gallo y líneas glabelares.

Experiencia post-marketing

Después del tratamiento con Botox®, ha habido raros reportes espontáneos de muerte, algunos asociados con disfagia, neumonía, y/o otras debilidades significativas. Reacciones graves y/o inmediatas de hipersensibilidad como, anafilaxis y enfermedad del suero, han sido reportadas en raras ocasiones, como también lo han sido otras manifestaciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, edema de tejidos blandos y disnea. Algunas de estas reacciones han sido reportadas después del uso de Botox® ya sea por si solo o en conjunción con otros productos asociados con reacciones similares. Se reportó un caso fatal de anafilaxis en el cual el paciente murió después de que se le inyectara Botox® diluido inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. El papel causal de Botox®, de la lidocaína o de ambos no ha sido determinado.

Ha habido reportes raros de eventos adversos relacionados con el sistema cardiovascular (incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunos de ellos con

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



desenlace fatal) después del tratamiento con Botox®. Algunos de los pacientes en cuestión presentaban factores de riesgo incluyendo enfermedad cardiovascular.

También se han reportado crisis convulsivas de nueva aparición o recurrentes después del tratamiento con Botox®, típicamente en pacientes con predisposición para sufrir estos eventos.

Se ha reportado glaucoma por cierre angular en muy raras ocasiones después del tratamiento con Botox® para blefaroespasmos.

Se ha reportado lagofthalmos después de la inyección con Botox® en las líneas glabellares o en las patas de gallo.

La siguiente lista incluye reacciones medicamentosas adversas u otros eventos adversos medicamente relevantes que han sido reportados desde que el fármaco fue comercializado: denervación/atrofia muscular, depresión respiratoria y/o insuficiencia respiratoria, disnea y neumonía por aspiración, disartria, boca seca, estrabismo, neuropatía periférica, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómito, pirexia, anorexia, visión borrosa, alteración visual, hipoacusia, tinnitus, vértigo, parálisis facial, paresia facial, plexopatía braquial, radiculopatía, síncope, hipoestesia, malestar, mialgia, miastenia grave, parestesia, sarpullido, eritema multiforme, prurito, dermatitis psoriasiforme, hiperhidrosis y alopecia incluyendo madarosis, ojo seco y espasmos/contracciones musculares involuntarias localizadas.

Interacciones:

Interacciones Medicamentosas

En teoría, el efecto de la toxina botulínica tipo A podría ser potenciado por los antibióticos aminoglucósidos o por medicamentos que interfieren con la transmisión neuromuscular (p. ej., agentes bloqueadores neuromusculares). No se han realizado pruebas específicas para establecer la posibilidad de interacción clínica con otros productos medicamentosos. No se han reportado interacciones medicamentosas de significancia clínica.

El efecto de la administración de diferentes serotipos de neurotoxina botulínica al mismo tiempo o con pocos meses de separación entre ellas es desconocido. Es posible que la debilidad excesiva se vea potenciada por la administración de una



toxina botulínica antes de que los efectos de otra toxina botulínica administrada previamente se hayan resuelto.

Vía de administración:

Botox® está indicado para uso intramuscular, intradérmico o intradetrusor de acuerdo al uso indicado

Dosificación y Grupo etario:

General

Botox® debe ser administrado solo por médicos con la calificación apropiada y con experiencia en el tratamiento y en el uso del equipo necesario.

Los niveles de dosis óptimos y el número de sitios de inyección por músculo no han sido establecidos para todas las indicaciones. La dosis exacta y el número de sitios de inyección deberán ser determinados de acuerdo con las necesidades del paciente con base en el tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, en la severidad de la enfermedad, en la presencia de debilidad muscular local, en la respuesta al tratamiento previo y en la condición médica del paciente.

Como con cualquier tratamiento con medicamento, la administración inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. Si fuese necesario, dicha dosis puede ser incrementada gradualmente en tratamientos subsecuentes hasta alcanzar la dosis máxima generalmente estudiada o indicada.

En general, BOTOX® no deberá ser inyectado con una frecuencia mayor a un tratamiento cada tres meses. Se deben seguir las indicaciones específicas con respecto a la dosis y a la administración. Si bien no hay datos disponibles derivados de estudios clínicos controlados acerca del tratamiento concurrente de múltiples indicaciones, en general, como consideración práctica al tratar a pacientes adultos (incluyendo el tratamiento para múltiples indicaciones), la dosis acumulativa máxima no deberá exceder 400 U en un intervalo de 3 meses. En el tratamiento de paciente pediátricos, la dosis acumulativa máxima en un intervalo de 3 meses, generalmente no deberá exceder 8 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores. Los resultados clínicos (incluyendo los riesgos) para dosis más elevadas en los diferentes grupos de edad no han sido establecidos completamente.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El termino “Unidad” (U) en el cual se basa la dosis es una medición específica de la actividad de la toxina que es propia de la formulación de toxina botulínica tipo A de Allergan. Por lo tanto, las U utilizadas para describir la actividad de Botox® son diferentes de las utilizadas para describir la actividad de otras preparaciones de toxina botulínica y las U representativas de la actividad de Botox®, no son intercambiables con las U de otros productos.

Las dosis para los pacientes mayores de 65 años son las mismas que para los adultos más jóvenes. La administración inicial deberá comenzar con la dosis más baja recomendada para la indicación específica.

La seguridad y eficacia de Botox® no ha sido establecida en niños menores de 2 años, para la indicación de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con parálisis cerebral, en niños menores de 12 años para las indicaciones de blefaroespasma, espasmo hemifacial, estrabismo, disfonía espasmódica o hiperhidrosis, en pacientes menores de 16 años para la indicación de distonía cervical ni en pacientes menores de 18 años para las indicaciones de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con accidente cerebrovascular, cefaleas en migraña crónica, vejiga hiperactiva, hiperactividad neurogénica del detrusor o arrugas en la parte superior del rostro.

En investigaciones clínicas, Botox® reconstituido ha sido inyectado utilizando una aguja estéril calibre 25 a 33, de longitud apropiada para el músculo esquelético y para las indicaciones dermatológicas. La localización del músculo objetivo mediante guía electromiográfica, estimulación del nervio o técnicas ecográficas pueden ser útiles. Las inyecciones intradetrusor son realizadas bajo visualización directa vía cistoscopio con una aguja apropiada.

Se recomienda que Botox® sea usado para un único uso y en una única sesión de tratamiento. Para instrucciones más específicas sobre la dilución, manejo y disposición de residuos del producto ver sección 16 Instrucciones de Uso, Manejo y Disposición.

Blefaroespasma:

La dosis recomendada inicial es de 1.25 a 2.5 U (volumen de 0.05 mL a 0.1 mL en cada sitio) inyectadas en el orbicular medial y lateral del párpado superior y en el orbicular lateral del párpado inferior.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Puede que el evitar la inyección cerca del elevador palpebral superior reduzca la incidencia de ptosis del párpado. Puede que el evitar la inyección en el párpado inferior medial (reduciendo así la difusión al oblicuo inferior) reduzca la incidencia de diplopía. Puede presentarse con frecuencia equimosis en los tejidos blandos de los párpados. Ello puede ser minimizado aplicando presión ligera al sitio de inyección inmediatamente después de la administración.

En general, el efecto inicial de las inyecciones es observado dentro de 3 días y el efecto pico es alcanzado una a dos semanas después del tratamiento. Cada tratamiento dura aproximadamente 3 meses, una vez transcurridos los cuales, el procedimiento puede ser repetido según sea necesario.

La dosis inicial no deberá exceder 25 U por ojo. En las sesiones de tratamiento sucesivas, la dosis puede ser incrementada al doble en comparación con la dosis administrada previamente, si se considera que la respuesta al tratamiento inicial fue insuficiente (definida como un efecto que dura menos de dos meses). Sin embargo en la mayoría de las situaciones, parece haber un aumento mínimo del beneficio al inyectar más de 5 U por sitio.

En general, la dosis acumulativa de Botox® para el tratamiento del blefaroespasmó no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Espasmo Hemifacial:

Los pacientes con espasmo hemifacial o trastornos del nervio craneal VII deberán ser tratados como los pacientes con blefaroespasmó unilateral, inyectándose otros músculos faciales afectados (corrugador, cigomático mayor, orbicular de la boca) según sea necesario. En general, la dosis acumulativa de Botox® para el tratamiento de espasmo hemifacial no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Estrabismo:

Botox® debe ser inyectado, en los músculos extraoculares, siendo necesaria orientación electromiográfica. Para preparar el ojo para una inyección de Botox®, se recomienda la administración de varias gotas de un anestésico local y un descongestionante ocular varios minutos antes de la inyección.

Dosis iniciales: utilídense las dosis más bajas para el tratamiento de desviaciones leves y dosis más elevadas para desviaciones más pronunciadas.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1. Para músculos verticales y para estrabismo horizontal de menos de 20 dioptrías de prisma: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en cualquier músculo individual dado.
2. Para estrabismo horizontal de 20 a 50 dioptrías de prisma: 2.5 a 5 U (0.10 a 0.20 mL) en cualquier músculo individual dado.
3. Para parálisis del nervio craneal VI que persiste durante un mes o más: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en el recto medial.

Las dosis iniciales de Botox® suelen inducir parálisis de los músculos inyectados una a dos semanas después de la inyección. La intensidad de la parálisis se incrementa durante la primera semana. La parálisis dura 2 a 6 semanas y se resuelve gradualmente a lo largo de un periodo similar. Las correcciones excesivas de más de 6 meses de duración han sido raras.

Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados necesitará dosis adicionales debido a una respuesta clínica inadecuada del músculo después de la dosis inicial o debido a factores mecánicos tales como restricciones o desviaciones altas, o a la falta de fusión motora binocular para estabilizar la alineación. Se recomienda que los pacientes sean valorados 7-14 días después de cada inyección para evaluar el efecto de la dosis aplicada. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis completa del músculo objetivo deberán ser comparables a la dosis inicial. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis incompleta del músculo objetivo pueden ser incrementadas hasta dos veces, en comparación con la dosis administrada previamente. No se deberán administrar nuevas inyecciones hasta que los efectos de la dosis anterior hayan desaparecido, como lo evidencia el retorno de la función del músculo inyectado y de los músculos adyacentes.

La dosis máxima recomendada en forma de una inyección única para cualquier músculo individual determinado es de 25 U. El volumen recomendado de inyección de Botox® para el tratamiento del estrabismo es de 0.05 mL a 0.15 mL por músculo.

Distonía Cervical:

El tratamiento de la distonía cervical puede incluir, aunque sin limitarse a, la inyección de Botox® en el esternocleidomastoideo, el elevador de la escápula, los escalenos, el esplenio de la cabeza, el semiespinal, el largo y/o el trapecio o trapecios. En caso de haber cualquier dificultad para aislar los músculos individuales, las inyecciones

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



deberán ser realizadas por un médico experimentado empleando asistencia electromiográfica.

En un estudio clínico controlado, las dosis variaron entre 95 y 360 U (con una media aproximada de 240 U). Como es el caso con cualquier tratamiento con un fármaco, la dosis inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. No se deberán administrar más de 50 U en un sitio individual determinado. Puede que el limitar la dosis total inyectada en los músculos esternocleidomastoideos a 100 U o menos reduzca la incidencia de disfagia. El número óptimo de sitios de inyección depende del tamaño del músculo.

Por lo general, la mejoría clínica suele tener lugar dentro de las primeras dos semanas después de la inyección. El beneficio clínico máximo suele presentarse antes de que transcurran seis semanas después de la inyección. No se recomienda que los intervalos de tratamiento sean menores a dos meses. La duración del efecto benéfico reportada en estudios clínicos ha mostrado una variación sustancial (de 2 a 32 semanas) y típicamente ha sido de 12 a 16 semanas, aproximadamente. En general, la dosis acumulativa máxima para distonía cervical no deberá exceder 360 U en un intervalo de 3 meses.

Espasticidad focal asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica

Antes de la inyección de Botox® deberá realizarse identificación de los objetivos del tratamiento y de los músculos específicos responsables del patrón limitante de espasticidad. Es necesario un examen clínico para evaluar a los músculos en un patrón de espasticidad focal y es posible que el uso de electromiografía, ultrasonido muscular o estimulación eléctrica aumente la precisión de las inyecciones de Botox®.

En pacientes pediátricos, la máxima dosis acumulativa en un intervalo de 3 meses por lo general no debe exceder 8.0 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores.

En estudios clínicos para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores, la dosis por músculo varió entre 0.5 y 2.0 U/kg de peso corporal en las extremidades superiores por sesión de tratamiento. La dosis total varió entre 3.0 y 8.0 U/kg de peso corporal y no excedió de 300 Unidades dividido entre los músculos seleccionados en cualquier sesión de tratamiento. En estudios clínicos para el tratamiento de la deformidad en pie equino, la dosis por músculo varió de 2.0 a 4.0 Unidades/kg de peso corporal en las extremidades inferiores por sesión de

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento. La dosis total fue de 4.0 U/kg de peso corporal o 200 Unidades (la que fuera menor) dividida entre uno o dos sitios en el músculo gastrocnemio medial y lateral de una o las dos piernas en cualquier sesión de tratamiento. Puede que, después de la inyección inicial en el músculo gastrocnemio, sea necesario considerar incluir al tibial anterior o al tibial posterior para una mejoría adicional de la posición del pie al golpear el talón y al permanecer de pie.

La siguiente tabla busca suministrar lineamientos de dosificación para la inyección de Botox® en el tratamiento de la espasticidad focal en niños de 2 años y mayores.

Músculos de extremidad superior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Biceps Braquial	0.5 - 2.0	2-4 sitios
Braquialis	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Braquiorradial	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor radial del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador redondo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador cuadrado	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor profundo de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor superficial de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor largo del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor corto del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Oponente del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Aductor del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio

Músculos de extremidad inferior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Aductores de la cadera (aductor largo, aductor corto, aductor magno, isquiotibiales mediales)	4.0	2 sitios
Gastrocnemio	2.0	1-2 sitios
Medial	2.0	1-2 sitios
Lateral		

Por lo general, la mejoría clínica se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la inyección. Se deberán administrar nuevas dosis cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido, pero típicamente la frecuencia de inyección no deberá exceder un tratamiento cada tres meses. El grado de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Botox® y de los músculos a inyectar.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

En estudios clínicos controlados y abiertos se utilizaron las siguientes dosis para los músculos individuales (dosis máxima total de 400 U por sesión de tratamiento):

Músculo	Dosis Total; Número de Sitios
Biceps braquial	100 – 200 U; 1 a 4 sitios
Flexor profundo de los dedos	15 – 50 U; 1-2 sitios
Flexor superficial de los dedos	15 – 50 U; 1-2 sitios
Flexor radial del carpo	15 – 60 U; 1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	10 – 50 U; 1-2 sitios
Aductor del pulgar	20 U; 1-2 sitios
Flexor largo del pulgar	20 U; 1-2 sitios

En estudios clínicos controlados, abiertos y en estudios no controlados se administraron dosis que usualmente variaron entre 200 y 240 U en los músculos flexores y de la muñeca (las cuales fueron divididas entre los músculos seleccionados) en una sesión de tratamiento dada.

En estudios clínicos controlados, la mejoría del tono muscular se presentó dentro de las primeras dos semanas, observándose por lo general el efecto pico dentro de un periodo de 4 a 6 semanas. En un estudio de continuación abierto no controlado, la mayoría de los pacientes recibió una nueva inyección después de un intervalo de 12 a 16 semanas, cuando el efecto sobre el tono muscular había disminuido. Los pacientes en cuestión recibieron hasta cuatro inyecciones (con una dosis acumulativa máxima de 960 U) a lo largo de 54 semanas. Si el médico tratante lo considera apropiado, es posible administrar nuevas dosis cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido. Por lo general, las nuevas inyecciones no deberán ser administradas antes de 12 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Botox® y de los músculos a inyectar. Se deberá utilizar la dosis eficaz más baja.

Espasticidad Focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores que involucra el tobillo y dedos del pie en adultos es de 300 U – 400 U,

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

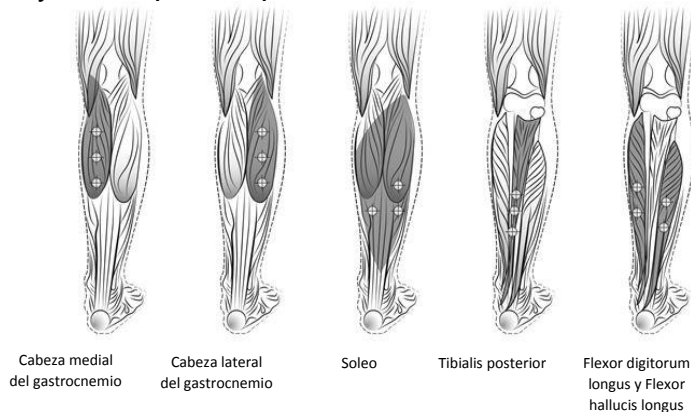


distribuidas en 5 músculos (ver tabla y figura a continuación). Si el médico tratante lo considera apropiado, se puede repetir el tratamiento con Botox® cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la administración de la inyección anterior.

Tabla: Dosificación de Botox® por músculo para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos

Músculo	Dosis recomendada Dosis total; Número de Sitios
Gastrocnemio	
Cabeza medial	75 Unidades; 3 sitios
Cabeza lateral	75 Unidades; 3 sitios
Soleo	75 Unidades; 3 sitios
Tibial Posterior	75 Unidades; 3 sitios
Flexor hallucis longus	50 Unidades; 2 sitios
Flexor digitorum longus	50 Unidades; 2 sitios

Figura: Sitios de inyección para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos



Disfonía Espasmódica:

A menos que la inyección sea realizada bajo visualización directa, se utiliza una aguja electromiográfica recubierta con Teflón y la inyección es realizada empleando orientación electromiográfica. Para la disfonía espasmódica aductora, la dosis inicial recomendada es de 1.0 a 2.5 U en un volumen de 0.1 mL inyectado en cada músculo tiroaritenideo. En los tratamientos subsecuentes, la dosis puede ser ajustada alterando la concentración de acuerdo a las características del paciente y de la respuesta a la terapia previa. Puede que en ocasiones un paciente necesite hasta 3 U por cuerda vocal. Sin embargo, con el paso de los años de tratamiento, muchos

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes han reducido su dosis hasta una dosis tan baja como 0.2 U por músculo tiroaritenideo.

Para el tratamiento de la disfonía espasmódica abductora se suelen inyectar 2.0 a 5.0 U de Botox® unilateralmente en un músculo cricoaritenideo posterior a través de un abordaje transcricoideo, supracricoideo o retrocricoideo lateral.

La inyección suele ser administrada con el paciente en posición supina y con una almohada pequeña colocada bajo los hombros para mejorar la exposición laríngea. Para la disfonía espasmódica aductora se identifican los puntos de referencia de la superficie laríngea, incluyendo el cartílago tiroides y cricoides, y en particular el pequeño hueco de la membrana cricotiroidea. La identificación precisa de los puntos de referencia es una parte crítica de este procedimiento y puede llegar a resultar difícil en los individuos con cuello grueso.

También para el tratamiento de la disfonía espasmódica aductora, la aguja de registro EMG es avanzada en la línea media a través de la membrana cricotiroidea, dirigiendo la aguja en dirección rostral y con un ángulo aproximado de 30° en dirección lateral hacia el músculo tiroaritenideo designado. Para un procedimiento bilateral, la aguja es redirigida hacia el músculo contralateral correspondiente. Una vez dentro del músculo, la actividad electromiográfica de inserción es audible y la colocación puede ser confirmada pidiendo al paciente que articule una “e”. Una vez confirmada la colocación de la aguja se inyecta la dosis requerida de Botox® en un volumen de 0.1 mL (por lo general sin exceder 5 U).

En todos los casos de disfonía espasmódica abductora, se deberá realizar una endoscopia antes de cada tratamiento para evaluar la actividad dinámica de cada cuerda vocal y el tamaño de la vía aérea al nivel de la glotis. Típicamente se elige al músculo cricoaritenideo posterior (PCA) del lado más activo para la terapia. Se deberá utilizar un abordaje retrocricoideo en el cual la aguja de inyección, la cual contiene entre 2 y 5 U de Botox® en un volumen de 0.1 mL, es dirigida hacia el PCA describiendo una curva al nivel del cartílago cricoides para posicionarla detrás de la laringe. La laringe puede ser rotada lateralmente en el lado apropiado para mejorar el acceso. Para confirmar la colocación de la aguja, el paciente inhala con fuerza para activar el PCA, lo cual produce un patrón de interferencia EMG característico. A continuación se efectúa la inyección de Botox®. Se recomienda realizar exclusivamente inyecciones unilaterales en cada sesión de tratamiento. La determinación del PCA que debe ser inyectado en una sesión de tratamiento dada es

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



realizada a través de una revisión endoscópica previa. Las sesiones de tratamiento son llevadas a cabo exclusivamente cuando la cuerda no inyectada presenta suficiente movimiento para prevenir estridor en el caso de que la cuerda inyectada se vuelva inmóvil. Ocasionalmente, un paciente con disfonía espasmódica abductora presentará un aumento de la actividad del músculo cricotiroides —la cual también puede ser evaluada por EMG— y posiblemente se beneficiará de inyecciones suplementarias en dicho músculo.

Por lo general, el efecto pico es observado dentro de los 7 días posteriores a una inyección.

Hiperhidrosis:

Hiperhidrosis axilar primaria: La dosis inicial recomendada es de 50 U de Botox® es inyectada intradérmicamente utilizando una aguja calibre 30 en alícuotas de 0.1 a 0.2 mL distribuidas uniformemente en múltiples sitios (10-15) con una separación aproximada de 1-2 cm entre si dentro del área hiperhidrótica de cada axila. El área hiperhidrótica puede ser definida utilizando técnicas de tinción estándar, por ejemplo, la prueba de yodo-almidón de Minor. Botox® es reconstituido con solución salina al 0.9% libre de preservantes (100 U/4 mL). Cada dosis es inyectada a una profundidad aproximada de 2 mm y en un Angulo de 45 grados respecto a la superficie de la piel con el lado del bisel hacia arriba para minimizar la filtración y para asegurar que el líquido inyectado permanezca dentro de la dermis.

Por lo general, la mejoría clínica suele presentarse dentro de la primera semana posterior a la inyección. La duración media de la respuesta después de tratamientos repetidos (hasta 4 tratamientos en pacientes tratados con 50 U de Botox®) fue de 6-8 meses.

Es posible administrar una nueva inyección de Botox® cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido y el médico tratante lo considere necesario. Las inyecciones no deberán ser repetidas con una frecuencia que exceda un tratamiento cada dos meses.

Hiperactividad del Músculo Detrusor de la Vejiga:

Trastornos de la vejiga

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes no deberán presentar infección en el tracto urinario antes del tratamiento. Deberán administrarse antibióticos profilácticos 1-3 días antes del tratamiento, en el día del tratamiento, y 1-3 días después del tratamiento.

Generalmente se recomienda que los pacientes discontinúen el tratamiento antiplaquetario al menos tres días antes del procedimiento de inyección. Los pacientes con terapia anti-coagulante deben ser controlados adecuadamente para disminuir el riesgo de sangrado.

Vejiga Hiperactiva:

Debe realizarse una instilación intravesical de anestésico local diluido con o sin sedación antes de la inyección, de conformidad con la práctica local. Si se realiza una instilación local de anestésico, la vejiga debe ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección.

La dosis recomendada es 100 Unidades de Botox®. La dilución recomendada es 100 Unidades/10 mL con solución salina no preservada 0.9%. Elimine cualquier sobrante de solución salina. Botox® reconstituido (100 Unidades/10 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un citoscopio flexible o rígido, evitando el trígono. La vejiga debe ser instilada con suficiente solución salina para lograr una adecuada visualización para las inyecciones, pero debe evitarse la sobredistensión.

La aguja de inyección deberá llenarse con aproximadamente 1 mL de Botox® reconstituido antes de iniciar las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para remover el aire atrapado. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 20 inyecciones de 0.5 mL cada una (para un volumen total de 10 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga no deberá ser drenada para que los pacientes puedan demostrar su capacidad de evacuar antes de abandonar la clínica. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones y hasta que haya ocurrido una evacuación espontánea.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



clínicos de Fase 3, fue de 166 días [~24 semanas]), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.

La duración general media de la respuesta fue ~212 días (~30 semanas) basado en los pacientes que recibieron tratamientos únicamente con Botox® 100 Unidades de los estudios pivotaes a través del estudio de extensión abierto (N=438).

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

Es posible utilizar una instilación intravesical de un anestésico local diluido con o sin sedación, o anestesia general antes de la inyección de conformidad con la práctica local. Si se lleva a cabo una instilación de un anestésico local, la vejiga deberá ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección. La dosis recomendada es de 200 U de Botox®.

Botox® 100 U:

Reconstituya dos viales de 100 U de Botox® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes cada uno y mezcle suavemente el contenido de cada vial. Extraiga 4 mL de cada vial a dos jeringas de 10 mL. Extraiga los 2 mL restantes de cada vial a una tercera jeringa de 10 mL. Complete la reconstitución añadiendo 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de Botox® reconstituido. Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

Botox® reconstituido (200 U/30 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio flexible o rígido evitando el trígono. La vejiga deberá ser instilada con suficiente solución salina para obtener una visualización adecuada para las inyecciones, pero se deberá evitar una distensión excesiva.

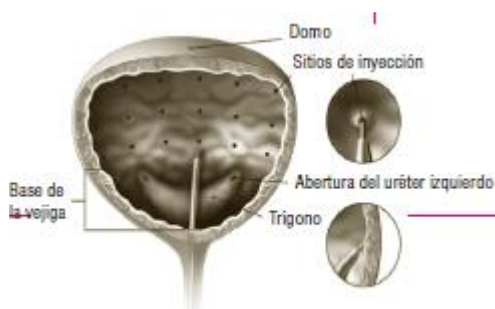
La aguja de inyección deberá ser llenada con aproximadamente 1 mL, antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar todo aire presente. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 30 inyecciones de 1 mL cada una (para un volumen total de 30 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga deberá ser

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



drenada. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 256-295 días o 36-42 semanas para Botox® 200 U), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga. La duración general de la respuesta media fue de 253 días (~36 semanas) basado en los pacientes que recibieron tratamiento únicamente con Botox® 200 Unidades a partir de los estudios pivotaes, a través del estudio de extensión abierto (N=174).



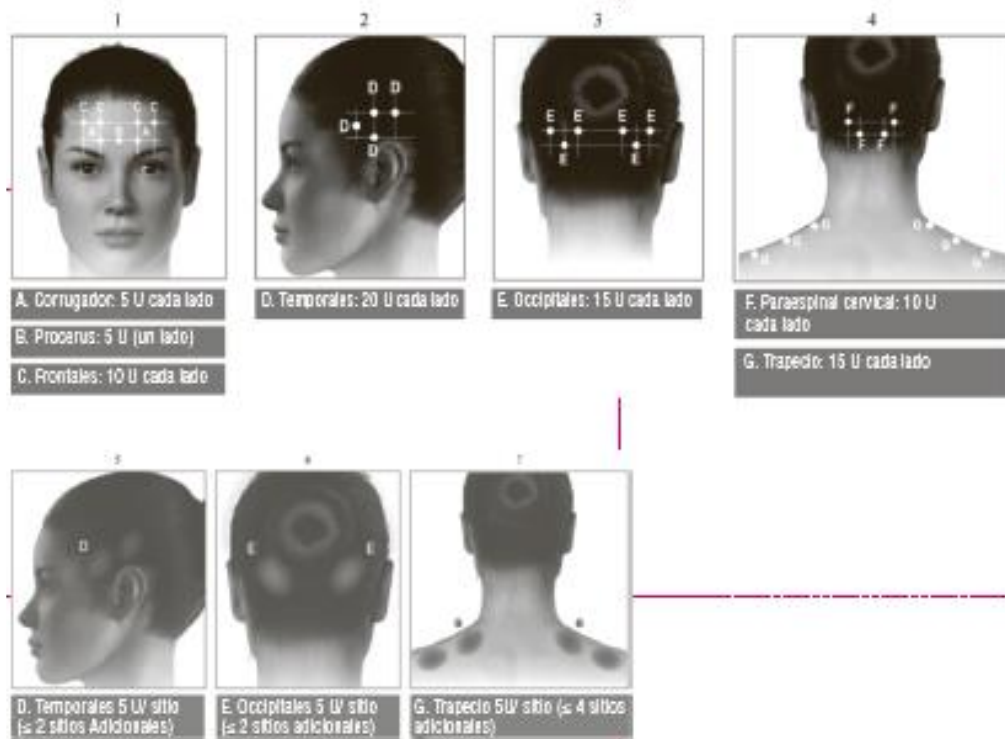
Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

La dilución recomendada es de 100 unidades/2 mL, con una concentración final de 5 unidades por 0.1 mL. La dosis recomendada para tratar la migraña crónica es de 155 a 195 unidades administradas intramuscularmente (IM) utilizando una aguja calibre 30 estéril de 0.5 pulgadas en inyecciones de 0.1 mL (5 unidades) por sitio. Las inyecciones deberán ser divididas entre 7 áreas específicas de los músculos de la cabeza/cuello según se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesario utilizar una aguja de 1 pulgada en la región del cuello en el caso de los pacientes con músculos del cuello gruesos. Con excepción del músculo procerus, el cual deberá ser inyectado en un sitio (línea media), todos los músculos deberán ser inyectados bilateralmente utilizando la dosis mínima por músculo señalada en la siguiente tabla, ubicándose la mitad del número de sitios de inyección en el lado derecho y la otra mitad en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello. Se recomienda repetir el tratamiento cada 12 semanas. De haber una ubicación (o ubicaciones) del dolor predominante(s), es posible administrar inyecciones adicionales en uno o ambos lados en un máximo de 3 grupos de músculos específicos (occipital, temporal y trapecio) hasta alcanzar la dosis máxima por músculo indicada en la siguiente tabla.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sitios recomendados de inyección para la migraña crónica:



Dosis de Botox® por Músculo para la Migraña Crónica

Área de la Cabeza/Cuello	Dosis Recomendada Número Total de Unidades (número de sitios de inyección IM ^a)
Corrugador ^b	10 unidades (2 sitios)
Frontal ^b	20 unidades (4 sitios)
Procer	5 unidades (1 sitio)
Occipital ^b	30 unidades (6 sitios); máximo: 40 unidades (hasta 8 sitios)
Temporal ^b	40 unidades (8 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Grupo de músculos paraespinales cervicales ^b	20 unidades (4 sitios)
Trapezio ^b	30 unidades (6 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Rango de Dosis Total:	155 unidades a 195 unidades

a Cada sitio de inyección IM = 0.1 mL = 5 unidades de BOTOX®

b Dosis distribuida bilateralmente en el caso de la dosis mínima



Líneas Faciales Hiperfuncionales:

Líneas glabellares: Botox® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Se administra un volumen de 0.1 mL (4 U) en cada uno de los cinco sitios de inyección: dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo procerus para una dosis total de 20 U.

A fin de reducir la incidencia de ptosis, evítense las inyecciones cerca del músculo elevador palpebral superior, particularmente en los pacientes con complejos depresores del entrecejo de mayor tamaño. Las inyecciones en la parte medial del corrugador y en la parte central de la ceja deberán ser aplicadas al menos 1 cm por encima del reborde óseo supraorbitario.

La mejoría de las líneas verticales entre las cejas (líneas glabellares) suele comenzar dentro de un periodo de 1 a 2 días, incrementándose en intensidad durante la primera semana posterior al tratamiento. La duración del efecto es de aproximadamente 3-4 meses en la mayoría de los pacientes. En algunos pacientes se ha reportado una duración del efecto de hasta 6 meses. La frecuencia de tratamiento no deberá exceder un tratamiento cada tres meses.

Líneas en la frente: Botox® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se inyectan 2-6 U intramuscularmente en cada uno de los 4 sitios de inyección en el músculo frontal (cada 1-2 cm a lo largo de cualquiera de los lados de un pliegue profundo de la piel de la frente, 2-3 cm por encima de la ceja) para una dosis total de hasta 24 U.

Líneas Laterales del canthus (patas de gallo): Botox® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se deben inyectar 2-6 U bilateralmente en cada uno de los sitios de inyección (1-3 sitios) a una profundidad de 2-3 mm lateralmente con respecto al reborde orbitario lateral, donde se observa la mayoría de las líneas de una sonrisa forzada.

Las inyecciones deben ser aplicadas al menos 1 cm fuera de la órbita ósea y no deben ser aplicadas en la parte medial de la línea vertical que atraviesa al canto lateral, ni tampoco cerca del margen inferior del cigoma.

Todas las indicaciones

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En ausencia del efecto deseado después de la primera sesión de tratamiento (es decir, ausencia de mejoría clínica significativa con respecto a la línea basal antes de que transcurra un mes después de la inyección), se deberán tener en consideración las siguientes acciones:

- Verificación clínica del efecto de la toxina sobre el músculo (o músculos) inyectado(s), lo cual puede incluir un examen electromiográfico por parte de un especialista experimentado en electromiografía.
- Análisis de las potenciales causas de la falta de efecto, por ejemplo, selección inapropiada de los músculos a inyectar, dosis insuficiente, técnica de inyección deficiente, contractura fija, debilidad relativa de los músculos antagonistas y/o formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina;
- Reevaluación de la idoneidad del tratamiento con toxina botulínica tipo A.

Para la segunda sesión de tratamiento, en ausencia de efectos no deseados después de la primera sesión de tratamiento, el médico deberá tener en consideración lo siguiente:

- Ajuste de la dosis tomando en cuenta el análisis de la falla del tratamiento previo;
- Uso de orientación EMG según sea apropiado;
- Mantenimiento de un intervalo de tres meses entre las dos sesiones de tratamiento. En caso de falla en el tratamiento o una disminución del efecto después de un nuevo tratamiento, tomando en cuenta los ajustes de la dosis y los objetivos de las inyecciones, se deberán tener en consideración métodos de tratamiento alternativos.

Uso en embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos adecuados sobre el uso de toxina botulínica tipo A en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Botox® no deberá ser utilizado durante el embarazo a menos que los beneficios superen claramente a los riesgos potenciales. Si se determina que el uso de Botox® es necesario durante el embarazo

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



o la paciente se embaraza durante el tratamiento con Botox®, se le deberá advertir acerca de los riesgos potenciales.

Lactancia

No hay información que indique si Botox® es o no eliminado en la leche materna. No se recomienda utilizar Botox® durante la lactancia.

Uso pediátrico

Ha habido reportes espontáneos raros de muerte, en ocasiones asociada con neumonía por aspiración, en niños con parálisis cerebral severa después del tratamiento con toxina botulínica. No se ha establecido una asociación causal con Botox® en estos casos. Ha habido reportes posteriores a la comercialización sumamente raros de posibles efectos distantes del sitio de inyección en pacientes pediátricos con comorbilidades, predominantemente con parálisis cerebral, que han recibido >8 U/kg. Se deberá tener precaución extrema al tratar a pacientes pediátricos con debilidad neurológica significativa, disfagia o historial reciente de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar.

La seguridad y la eficacia de Botox® no han sido establecidas en niños menores de 2 años para la indicación de parálisis cerebral, en niños menores de 12 años para las indicaciones de blefaroespasma, espasmo hemifacial, estrabismo, disfonía espasmódica o hiperhidrosis, en pacientes menores de 16 años para la indicación de distonía cervical ni en pacientes menores de 18 años para las indicaciones de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con accidente cerebrovascular, cefaleas en migraña crónica, vejiga hiperactiva, hiperactividad neurogénica del detrusor o arrugas faciales del tercio superior.

Uso geriátrico

En general, los estudios clínicos de Botox® no identifican diferencias en la respuesta entre los pacientes ancianos y los más jóvenes. La selección de la dosis para un paciente de edad avanzada deberá ser cuidadosa, comenzando usualmente en el extremo inferior del rango de dosis.

Para información específica sobre la indicación, consultar la Sección 4 cuando aplique.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Ha habido reportes de astenia, debilidad muscular, mareos y alteración visual después del tratamiento con Botox®, esto último puede hacer peligroso conducir o utilizar maquinaria.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019003950 emitido mediante Acta No. 01 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.3, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181224576

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 01 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.6.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio de los productos de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada vial contiene 50 U de Clostridium Botulinum Toxina Tipo A
Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de la hiperactividad muscular por su acción como agente inhibidor de liberación de acetilcolina pre-sináptica, en las patologías:

Oftalmología:

- Blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía
- Estrabismo
- Distonía focal

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(t) 2948700
www.invima.gov.co





Neurología:

- Parálisis cerebral
- Tremor
- Espasticidad
- Distonías
- Mioclonías
- Espasmo hemifacial
- Cefalea tensional
- Torticolis espasmódica
- Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica **severa que no ha respondido a la terapia convencional.**

Urología:

- Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga

Otorrinolaringología:

- Temblor palatal esencial
- Disfonía espasmódica.

Dermatología:

- Hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales.
- Tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales

Traumatología/Ortopedia:

- Padecimientos espásticos, dolor en espalda, cuello y espina dorsal asociados a contracturas patológicas.

Contraindicaciones:

Botox® está contraindicado:

En individuos con hipersensibilidad conocida a la toxina botulínica tipo A o a cualquiera de sus excipientes.

En presencia de infección en el sitio (o sitios) de inyección propuesto(s). Botox® para el tratamiento de hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga, disfunción de la vejiga, está también contraindicado en:

- Pacientes con infección aguda del tracto urinario.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Pacientes con retención urinaria aguda quienes no se realizan rutinariamente limpieza con autocateterización intermitente (CIC).**
- **Pacientes con miastenia gravis o Síndrome de Eaton Lambert**

Precauciones y advertencias:

General

La anatomía relevante y cualesquiera alteraciones de la anatomía debidas a procedimientos quirúrgicos previos deben ser ponderadas antes de administrar Botox®. Debe evitarse la inyección de Botox® en estructuras anatómicas vulnerables.

Eventos adversos serios incluyendo resultados fatales han sido reportados en pacientes que habían recibido tratamiento con Botox® inyectado directamente en las glándulas salivares, la región oro-lingualfaringea, esófago y estómago. Algunos pacientes tenían preexistencia de disfagia o debilidad significativa.

Se ha reportado neumotórax asociado con el procedimiento de inyección después de la administración de Botox® cerca del tórax. Es necesario tener precaución al inyectarlo cerca del pulmón, particularmente de los ápices.

Se deberá tener precaución al usar Botox® en presencia de inflamación en el sitio (o sitios) de inyección propuesto(s) o cuando haya debilidad excesiva o atrofia en el músculo objetivo.

Como se espera con cualquier procedimiento de inyección, Ha habido reportes de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematomas en asociación con la inyección. El dolor y/o la ansiedad relacionados con la aguja han traído consigo respuestas vasovagales que han incluido hipotensión sintomática transitoria y síncope.

Reacciones de Hipersensibilidad:

Reacciones serias y/o inmediatas de hipersensibilidad tales como, anafilaxis y enfermedad del suero han sido reportadas en raras ocasiones, como también lo han sido otras manifestaciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, edema de tejidos blandos y disnea. Algunas de estas reacciones han sido

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reportadas después del uso de BOTOX® ya sea por si solo o en conjunción con otros productos asociados con reacciones similares. De presentarse una reacción de esta naturaleza, no se deberán administrar más inyecciones y se deberá instituir una terapia médica apropiada en forma inmediata. Se reportó un caso fatal de anafilaxis en el cual el paciente murió después de que se le inyectara Botox® diluido inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. La causalidad de Botox®, de la lidocaína o de ambos no ha sido determinado.

Trastornos Neurológicos Preexistentes:

Se deberá tener precaución extrema al administrar Botox® a individuos con enfermedades neuropáticas motoras periféricas (p. ej., esclerosis lateral amiotrófica o neuropatía motora) o con trastornos de la conexión neuromuscular (p. ej., miastenia grave o síndrome de Lambert-Eaton). Los pacientes con trastornos de la conexión neuromuscular pueden llegar a presentar un incremento del riesgo de efectos sistémicos clínicamente significativos (incluyendo disfagia severa y afectación respiratoria), al recibir dosis típicas de Botox®. Ha habido casos raros de administración de toxina botulínica a pacientes con trastornos, conocidos o no conocidos, de la conjunción neuromuscular, en los cuales los pacientes han mostrado sensibilidad extrema a los efectos sistémicos de las dosis clínicas típicas. En algunos de estos casos, la disfagia ha durado varios meses y ha hecho necesario colocar un tubo de alimentación gástrica. Al ser expuestos a dosis sumamente elevadas, los pacientes con trastornos neurológicos (p. ej., parálisis cerebral pediátrica o espasticidad del adulto) también pueden llegar a presentar un aumento del riesgo de efectos sistémicos clínicamente significativos.

Efectos adversos distantes del sitio de inyección:

Datos de seguridad obtenidos después de la comercialización para Botox® y otras toxinas botulínicas aprobadas sugieren que, en ciertos casos, es posible que los efectos de la toxina sean observados en lugares distantes del sitio de inyección. Los síntomas concordantes con el mecanismo de acción de la toxina botulínica han sido reportados horas a semanas después de la inyección y han incluido debilidad muscular, ptosis, diplopía, visión borrosa, debilidad facial, disfagia, trastornos del habla y de la deglución, estreñimiento, neumonía por aspiración, dificultad para respirar y depresión respiratoria. Es probable que el riesgo de presentar síntomas sea mayor en los niños tratados para espasticidad, pero los síntomas también pueden presentarse en pacientes con condiciones y comorbilidades subyacentes que los predispondrían a padecer

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dichos síntomas, incluyendo a adultos tratados para espasticidad y otras condiciones, y en pacientes que son tratados con dosis elevadas. La dificultad para deglutir y para respirar pueden amenazar la vida y se ha reportado la muerte, aunque no se ha establecido una asociación causal definitiva con Botox®.

Se deberá aconsejar a los pacientes o cuidadores que busquen atención médica inmediata de surgir trastornos de la deglución, del habla o de tipo respiratorio.

Sistema Cardiovascular:

Ha habido reportes de eventos adversos que han involucrado al sistema cardiovascular después de la administración de Botox®, incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunos de ellos con desenlace fatal. Algunos de los pacientes en cuestión presentaban factores de riesgo incluyendo enfermedad cardiovascular preexistente. Se desconoce la relación exacta de estos eventos con Botox®.

Crisis Convulsivas:

Se han reportado crisis convulsivas de nueva aparición o recurrentes, típicamente en pacientes con predisposición para presentar estos eventos. La relación exacta entre estos eventos y la inyección con Botox® no ha sido establecida. Los reportes en niños correspondieron predominantemente a pacientes con parálisis cerebral tratados para espasticidad.

Inmunogenicidad:

La formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina botulínica tipo A pueden reducir la efectividad del tratamiento con Botox® al inactivar la actividad biológica de la toxina. Los factores críticos para la formación de anticuerpos neutralizantes no han sido bien caracterizados. El potencial de formación de anticuerpos se puede minimizar inyectando las dosis efectivas más bajas, administradas con el mayor intervalo posible entre inyecciones.

Albúmina Humana:

Este producto contiene albumina sérica humana, un derivado de la sangre humana. Con base en procesos eficaces de selección de donantes y manufactura del producto, este conlleva un riesgo extremadamente remoto de transmisión de enfermedades virales. El riesgo teórico de transmisión de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD) también es considerado como

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



extremadamente remoto. No se han identificado casos de transmisión de enfermedades virales o CJD en asociación con la albúmina.

Blefaroespasmos/ Espasmo hemifacial:

La reducción del parpadeo después de la inyección de Botox® en el músculo orbicular del ojo puede traer consigo exposición de la córnea, defectos epiteliales persistentes y ulceración de la córnea, especialmente en pacientes con trastornos del nervio craneal VII. Se ha presentado un caso de perforación de la córnea en un ojo afáquico que hizo necesario un injerto de córnea debido a este efecto. Se deberá efectuar una evaluación cuidadosa de la sensación de la córnea en los ojos previamente operados y evitar la inyección en el área del párpado medial inferior para evitar ectropión, así como tratar eficazmente todo defecto epitelial. Puede que esto haga necesario el uso de gotas protectoras, ungüentos o lentes de contacto blandos terapéuticos o el cierre del ojo con un parche u otros medios. Debido a la actividad anticolinérgica de la toxina botulínica, se deberá tener precaución al tratar a pacientes con riesgo de glaucoma por cierre angular, incluyendo a pacientes con ángulos anatómicamente estrechos.

Estrabismo:

Botox® no es eficaz para el estrabismo paralítico crónico excepto para reducir la contractura del antagonista en conjunción con reparación quirúrgica. La eficacia de Botox® en desviaciones de más de 50 dioptrías de prisma, en el estrabismo restrictivo, en el síndrome de Duane con debilidad del recto lateral y en el estrabismo secundario causado por recesión quirúrgica excesiva previa del antagonista es dudosa. Puede que para aumentar la eficacia sea necesario realizar múltiples inyecciones a través del tiempo. Durante la administración de Botox® para el tratamiento del estrabismo se han presentado hemorragias retrobulbares suficientes para afectar la circulación retinal, como consecuencia de penetraciones de la aguja en la órbita. Se recomienda tener acceso a instrumentos apropiados para examinar y descomprimir la órbita. También se han presentado penetraciones del globo ocular por las agujas. Deberá disponerse de un oftalmoscopio para diagnosticar esta condición. Puede que la inducción de parálisis en uno o más músculos extraoculares produzca desorientación espacial, visión doble o señalización pasada (“past-pointing”). Cubrir el ojo afectado puede aliviar estos síntomas.

Distonía Cervical:

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La disfagia es un evento adverso reportado comúnmente después del tratamiento de pacientes con distonía cervical, con todos los tipos de toxinas botulínicas. Se deberá informar a los pacientes con distonía cervical sobre la posibilidad de experimentar disfagia que puede ser leve, pero podría ser severa. Puede que la disfagia persista por dos a tres semanas después de la inyección, pero se ha reportado una duración de hasta 5 meses después de la inyección. Como consecuencia de la disfagia existe el potencial de que se presente aspiración, disnea y, ocasionalmente, la necesidad de alimentación con tubo. En casos raros se ha reportado disfagia seguida de neumonía por aspiración y muerte.

Las inyecciones en el elevador de la escapula pueden asociarse con un aumento del riesgo de infección de las vías respiratorias superiores y disfagia. La disfagia ha contribuido a una disminución de la ingesta de alimento y agua que ha traído consigo pérdida de peso y deshidratación. Puede que los pacientes con disfagia subclínica presenten un mayor riesgo de experimentar disfagia más severa después de una inyección de Botox®.

Limitar la dosis inyectada en ambos músculos esternocleidomastoideos a menos de 100 U puede reducir la incidencia de disfagia. Se ha reportado que los pacientes con menor masa muscular en el cuello o los pacientes que reciben inyecciones bilaterales en los esternocleidomastoideos presentan mayor riesgo de disfagia. La disfagia es atribuible a la difusión localizada de la toxina a la musculatura esofágica. Se deberá aconsejar a los pacientes o cuidadores que busquen atención médica inmediata de surgir trastornos de la deglución, del habla o de tipo respiratorio.

Espasticidad focal asociada con parálisis cerebral pediátrica y espasticidad focal de las extremidades superiores e inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

Botox® es un tratamiento para espasticidad focal que solo ha sido estudiado en asociación con regímenes de atención estándar usuales y no tiene por propósito reemplazar dichas opciones de tratamiento. No es probable que Botox® sea eficaz para mejorar el rango de movimiento en una articulación afectada por una contractura fija.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se debe usar Botox® para el tratamiento de la espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes adultos que han sufrido un accidente cerebrovascular si no se espera que la reducción en el tono muscular produzca una función mejorada (por ejemplo, mejora en la marcha), o mejoría de los síntomas (por ejemplo, reducción del dolor) o facilite los cuidados que se le prestan al paciente.

Se debe proceder con cautela cuando se tratan pacientes con espasticidad secundaria a un accidente cerebrovascular los cuales pueden correr un mayor riesgo de sufrir caídas. Se debe proceder con cautela cuando se usa Botox® para el tratamiento de la espasticidad focal en las extremidades inferiores en pacientes geriátricos que han sufrido un accidente cerebrovascular con comorbilidades significativas y solo se debe iniciar el tratamiento si se considera que los beneficios superan los potenciales riesgos.

Ha habido reportes espontáneos raros de muerte, en ocasiones asociada con neumonía por aspiración, en niños con parálisis cerebral severa después del tratamiento con toxina botulínica. Se deberá tener precaución al tratar a pacientes pediátricos que presentan debilidad neurológica significativa, disfagia o un historial reciente de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar.

Disfonía espasmódica:

En general, el tratamiento de la disfonía espasmódica con Botox® deberá ser evitado en pacientes que habrán de someterse a una cirugía electiva que requerirá anestesia general, ya que Botox® relaja las cuerdas vocales, lo cual potencialmente incrementa el riesgo de aspiración perioperatoria, etc. Se recomienda que este procedimiento sea llevado a cabo por médicos apropiadamente capacitados y en instalaciones preparadas para manejar el estridor reflejo que se llegara a presentar asociado con el procedimiento.

Hiperhidrosis:

Hiperhidrosis primaria de las axilas: Los pacientes deberán ser evaluados para detectar potenciales causas de hiperhidrosis secundaria (p. ej., hipertiroidismo o feocromocitoma) a fin de evitar el tratamiento sintomático de la hiperhidrosis sin diagnóstico y/o tratamiento de la enfermedad subyacente.

Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga: Disfunción de la vejiga

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe tener las precauciones médicas adecuadas al realizar la cistoscopia. En pacientes que no están cateterizados, el volumen de orina residual después de evacuar debe evaluarse 2 semanas después del tratamiento y periódicamente como es medicamente apropiado hasta 12 semanas.

A los pacientes se les debe instruir para que contacten su médico en caso de experimentar dificultades al evacuar ya que puede ser necesaria la cateterización. Debido al riesgo de retención urinaria, solamente deben ser considerados para el tratamiento los pacientes que estén dispuestos o sean aptos para iniciar cateterización post-tratamiento, en caso que se requiera.

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor

En estos pacientes, se puede presentar disreflexia autonómica asociado con el procedimiento, la cual podría hacer necesaria una terapia médica pronta.

Líneas Faciales Hiperfuncionales:

Arrugas en la parte superior del rostro – frente, canto lateral y glabellares: La reducción del parpadeo causada por la inyección de Botox® en el músculo orbicular del ojo puede ocasionar exposición de la córnea, defectos epiteliales persistentes y ulceración de la córnea, especialmente en pacientes con trastornos del nervio craneal VII. Se deberá tener precaución al utilizar tratamiento con Botox® en pacientes con inflamación en el sitio de inyección, asimetría facial pronunciada, ptosis, dermatocalasis excesiva, cicatrices dérmicas profundas o piel sebácea gruesa, o imposibilidad de disminuir sustancialmente las líneas glabellares extendiéndolas físicamente.

Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica severa que no ha respondido a la terapia convencional:

Consulte las Advertencias y Precauciones precedentes, las cuales incluyen información específica para las inyecciones en cabeza y cuello, ya que los sitios de inyección son similares.

Reacciones adversas:

General

En general, las reacciones adversas se presentan dentro de los primeros días posteriores a la inyección y, si bien suelen ser transitorias, pueden llegar a durar varios meses (o más tiempo en casos raros).

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La debilidad muscular local representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica en el tejido muscular. Sin embargo, se ha reportado debilidad de los músculos adyacentes y/o de músculos distantes del sitio de inyección.

Tal como cabe esperar para cualquier procedimiento de inyección, ha habido reportes de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematomas en asociación con la inyección. El dolor y/o la ansiedad relacionados con la aguja han traído consigo respuestas vasovagales que han incluido hipotensión sintomática transitoria y síncope.

Experiencia de estudios clínicos

Reacciones adversas – frecuencia por indicación:

A continuación, se presenta la frecuencia de reacciones adversas documentada durante los estudios clínicos para cada indicación. La frecuencia es definida de la siguiente manera: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$) raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) y muy raros ($< 1/10,000$).

Blefaroespasmos / espasmo hemifacial:

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de estudios clínicos controlados y de estudios abiertos que incluyeron a 1732 pacientes tratados con Botox®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos del sistema nervioso: Poco comunes: Mareos, parálisis facial; Trastornos oculares; Muy común: Ptosis del párpado; Comunes: Queratitis punteada, lagofthalmos, ojo seco, fotofobia, irritación ocular, aumento del lagrimeo; Poco comunes: Queratitis, ectropión, diplopía, entropión, visión borrosa; Raros: Edema de los párpados; Muy raros: Queratitis ulcerativa, defecto epitelial corneal, perforación corneal. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos; Común: Equimosis; Poco común: Sarpullido.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Poco común: Fatiga.

Estrabismo:

En los datos de seguridad recopilados a partir de estudios clínicos controlados, los cuales incluyeron a aproximadamente 2058 pacientes tratados con Botox®, se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos oculares: Muy



comunes: Ptosis del párpado, trastorno del movimiento ocular; Poco comunes: Hemorragias retrobulbares oculares, penetración en el ojo, pupila de Holmes-Adie ; Raros: Hemorragia vítrea.

Distonía:

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de un estudio doble ciego controlado con placebo que incluyó a 231 pacientes tratados con Botox®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Infecciones e infestaciones: Comunes: Rinitis, infección del tracto respiratorio superior. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Mareos, hipertonía, hipoestesia, somnolencia, cefalea. Trastornos oculares; Poco comunes: Diplopía, ptosis del párpado. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Poco comunes: Disnea. Trastornos gastrointestinales: Muy común: Disfagia; Comunes: Boca seca, náuseas. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Muy común: Debilidad muscular; Común: Rigidez musculoesquelética. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Dolor; Comunes: Astenia, malestar, síndrome similar a resfriado; Poco común: Pirexia

Espasticidad de las extremidades superiores asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en 74 niños tratados para espasticidad de las extremidades superiores: Infecciones e infestaciones: Comunes: Influenza, neumonía. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Torpeza, hipoquinesia. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Debilidad muscular, espasmos musculares, dedo en gatillo. Trastornos renales y urinarios: Común: Poliuria. Trastornos gastrointestinales: Comunes: Vómito. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Dislocación de articulación, caída, contusión. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Molestia en el sitio de inyección; Comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección

Espasticidad de las extremidades inferiores asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo y de un estudio de extensión abierto, los cuales incluyeron a aproximadamente 304 pacientes tratados con Botox®: Infecciones e infestaciones: Muy comunes: Infección viral, infección del oído.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Somnolencia, alteración de la marcha, parestesia. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Común: Sarpullido. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Mialgia, debilidad muscular, dolor en extremidad. Trastornos renales y urinarios: Común: Incontinencia urinaria. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Caída. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Malestar, dolor en el sitio de inyección, astenia

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos que incluyeron a 339 pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Común: Hipertonía; Poco comunes: Hipoestesia, cefalea, parestesia. Trastornos vasculares: Poco comunes: Hipotensión ortostática. Trastornos gastrointestinales: Poco comunes: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Equimosis; Poco comunes: Dermatitis, prurito, sarpullido. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Dolor en extremidad, debilidad muscular; Poco comunes: Artralgia, bursitis. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor en el sitio de inyección, pirexia, enfermedad similar a influenza; Poco comunes: Astenia, dolor, hipersensibilidad en el sitio de inyección, malestar.

Espasticidad focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos: Las siguientes reacciones adversas, se reportaron con mayor frecuencia ($\geq 1\%$) en los pacientes tratados con BOTOX® y con mayor frecuencia que por pacientes tratados con placebo en ensayos clínicos doble ciego controlados por placebo para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores en adultos.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Común: Edema periférico.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Artralgia, rigidez musculoesquelética.

Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Común: Sarpullido.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se observó cambio en el perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

Disfonía espasmódica: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos con BOTOX®: **Trastornos del sistema nervioso:** Muy común: Disfonía. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Comunes: Aspiración, estridor; Poco comunes: Tos. **Trastornos gastrointestinales:** Muy común: Disfagia; Poco común: Náuseas. **Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:** Común: Dolor; Poco común: Enfermedad similar a influenza.

Hiperhidrosis: **Hiperhidrosis axilar primaria:** Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos, los cuales incluyeron a 397 pacientes tratados con Botox®: **Trastornos del sistema nervioso:** Comunes: Cefalea, parestesia.

Trastornos vasculares: Común: Sofocos. **Trastornos gastrointestinales:** Común: Náuseas. **Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos:** Comunes: Hiperhidrosis, olor anormal de la piel, prurito, nódulo subcutáneo, alopecia. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Común: Dolor en extremidad. **Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:** Muy común: Dolor en el sitio de inyección; Comunes: Dolor, edema en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, hipersensibilidad en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección, astenia. Nota: Se reportó un incremento de la sudoración no axilar en 4.5% de los pacientes, dentro del mes posterior a la inyección sin que se observara un patrón en lo que se refiere a los sitios anatómicos afectados. Se observó una resolución en aproximadamente 30% de los pacientes dentro de un periodo de cuatro meses.

En un estudio abierto de Botox® (50 U por axila) en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad (n = 144), los eventos adversos más comunes (reportados en >3% de los pacientes) incluyeron amigdalitis (3.5%), nasofaringitis (4.9%) e infección del tracto respiratorio superior (21.5%). Las reacciones adversas de dolor en el sitio de inyección en hiperhidrosis fueron reportadas en dos pacientes cada uno. El perfil de seguridad de Botox® para el tratamiento de la hiperhidrosis en adolescentes fue similar al observado en la población adulta.

Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vejiga Hiperactiva:

Las siguientes tasas fueron reportadas de los ensayos clínicos pivotaes doble-ciego, placebo-controlados, fase 3, durante el ciclo de tratamiento completo con Botox® 100 U:

Infecciones e infestaciones: Muy comunes: Infección del tracto urinario. Comunes: Bacteriuria. Trastornos renales y urinarios Muy comunes: Disuria. Comunes: Retención urinaria, polaquiuria. Investigaciones: Comunes: volumen de orina residual*

***PVR elevado no requiere cateterización**

Las reacciones adversas relacionadas al procedimiento que se presentaron con una frecuencia común fueron disuria y hematuria.

La cateterización fue iniciada en el 6.5% después del tratamiento con Botox® 100 Unidades en comparación con 0.4% en el grupo placebo.

No se observaron cambios en el perfil general de seguridad con dosis repetidas.

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

Se reportaron las siguientes tasas con Botox® (200 U) durante el ciclo de tratamiento completo (duración media de la exposición: 44 semanas) de los estudios clínicos doble ciego, placebo controlados: **Infecciones e infestaciones: Muy común: Infección del tracto urinario. Trastornos psiquiátricos: Común: Insomnio. Trastornos gastrointestinales: Común: Estreñimiento. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Debilidad muscular, espasmo muscular. Trastornos renales y urinarios: Muy común: Retención urinaria; Comunes: Hematuria*, disuria*, divertículo de la vejiga. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Fatiga, alteración de la marcha. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Disreflexia autonómica*, caída.***

***Reacciones adversas relacionadas con los procedimientos**

No se observó un cambio del perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

No se observó una diferencia de la tasa anual de exacerbaciones de MS (número de eventos de exacerbación de MS por año-paciente) (Botox® = 0.23, placebo = 0.20) en los pacientes con MS enrolados en los estudios esenciales.



De los pacientes sin cateterización en la línea basal antes del tratamiento, se inició cateterización en 38.9% después del tratamiento con Botox® (200 U) en comparación con 17.3% con el placebo.

Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica severa que no ha respondido a la terapia convencional.

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de dos estudios doble ciego controlados con placebo que incluyeron a 687 pacientes tratados con Botox®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, migraña, paresia facial. Trastornos oculares: Comunes: Ptosis del párpado. Trastornos gastrointestinales: Poco comunes: Disfagia. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor en el sitio de inyección. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Prurito, salpullido; Poco comunes: Dolor de la piel. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Dolor del cuello, rigidez musculoesquelética, debilidad muscular, mialgia, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, tirantez muscular; Poco comunes: Dolor en la mandíbula.

Se reportó migraña (incluyendo empeoramiento de migraña) en 3.8% de los pacientes tratados con Botox® y 2.6% de quienes recibieron un placebo, típicamente dentro del primer mes posterior al tratamiento. Estas reacciones no volvieron a presentarse en forma constante con los ciclos de tratamiento subsecuentes y la incidencia general disminuyó con las repeticiones del tratamiento. La tasa de discontinuaciones debidas a eventos adversos en estos estudios de Fase 3 fue de 3.8% con Botox® vs. 1.2% con placebo.

Líneas faciales Hiperfuncionales:

Líneas glabellares: Se reportaron los siguientes eventos adversos en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, multicéntricos y controlados con placebo que incluyeron a 405 pacientes tratados con Botox®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, parestesia. Trastornos oculares: Común: Ptosis del párpado. Trastornos gastrointestinales: Común: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Eritema, tirantez de la piel. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Común: Debilidad muscular. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor facial, edema en el sitio de inyección, equimosis, dolor en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frente: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con Botox®: Trastornos del sistema nervioso: Muy común: Cefalea. Trastornos oculares: Muy común: Edema de los párpados. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, prurito en el sitio de aplicación, dolor facial

Canto lateral: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con Botox®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea: Trastornos oculares: Comunes: Ptosis del párpado, edema del párpado; Raros: Diplopía. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Raros: Debilidad muscular. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Formación de hematomas en el sitio de inyección; Comunes: Dolor facial

No se reportaron eventos adversos con la administración simultánea de 44U para el tratamiento de las líneas de patas de gallo y líneas glabellares.

Experiencia post-marketing

Después del tratamiento con Botox®, ha habido raros reportes espontáneos de muerte, algunos asociados con disfagia, neumonía, y/o otras debilidades significativas. Reacciones graves y/o inmediatas de hipersensibilidad como, anafilaxis y enfermedad del suero, han sido reportadas en raras ocasiones, como también lo han sido otras manifestaciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, edema de tejidos blandos y disnea. Algunas de estas reacciones han sido reportadas después del uso de Botox® ya sea por si solo o en conjunción con otros productos asociados con reacciones similares. Se reportó un caso fatal de anafilaxis en el cual el paciente murió después de que se le inyectara Botox® diluido inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. El papel causal de Botox®, de la lidocaína o de ambos no ha sido determinado.

Ha habido reportes raros de eventos adversos relacionados con el sistema cardiovascular (incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunos de ellos con desenlace fatal) después del tratamiento con Botox®. Algunos de los pacientes



en cuestión presentaban factores de riesgo incluyendo enfermedad cardiovascular.

También se han reportado crisis convulsivas de nueva aparición o recurrentes después del tratamiento con Botox®, típicamente en pacientes con predisposición para sufrir estos eventos.

Se ha reportado glaucoma por cierre angular en muy raras ocasiones después del tratamiento con Botox® para blefaroespasmos.

Se ha reportado lagofthalmos después de la inyección con Botox® en las líneas glabellares o en las patas de gallo.

La siguiente lista incluye reacciones medicamentosas adversas u otros eventos adversos medicamento relevantes que han sido reportados desde que el fármaco fue comercializado: denervación/atrofia muscular, depresión respiratoria y/o insuficiencia respiratoria, disnea y neumonía por aspiración, disartria, boca seca, estrabismo, neuropatía periférica, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómito, pirexia, anorexia, visión borrosa, alteración visual, hipoacusia, tinnitus, vértigo, parálisis facial, paresia facial, plexopatía braquial, radiculopatía, síncope, hipoestesia, malestar, mialgia, miastenia grave, parestesia, sarpullido, eritema multiforme, prurito, dermatitis psoriasiforme, hiperhidrosis y alopecia incluyendo madarosis, ojo seco y espasmos/contracciones musculares involuntarias localizadas.

Interacciones:

Interacciones Medicamentosas

En teoría, el efecto de la toxina botulínica tipo A podría ser potenciado por los antibióticos aminoglucósidos o por medicamentos que interfieren con la transmisión neuromuscular (p. ej., agentes bloqueadores neuromusculares). No se han realizado pruebas específicas para establecer la posibilidad de interacción clínica con otros productos medicamentosos. No se han reportado interacciones medicamentosas de significancia clínica.

El efecto de la administración de diferentes serotipos de neurotoxina botulínica al mismo tiempo o con pocos meses de separación entre ellas es desconocido. Es posible que la debilidad excesiva se vea potenciada por la administración de

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



una toxina botulínica antes de que los efectos de otra toxina botulínica administrada previamente se hayan resuelto.

Vía de administración:

Botox® está indicado para uso intramuscular, intradérmico o intradetrusor de acuerdo al uso indicado

Dosificación y Grupo etario:

General

Botox® debe ser administrado solo por médicos con la calificación apropiada y con experiencia en el tratamiento y en el uso del equipo necesario.

Los niveles de dosis óptimos y el número de sitios de inyección por músculo no han sido establecidos para todas las indicaciones. La dosis exacta y el número de sitios de inyección deberán ser determinados de acuerdo con las necesidades del paciente con base en el tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, en la severidad de la enfermedad, en la presencia de debilidad muscular local, en la respuesta al tratamiento previo y en la condición médica del paciente.

Como con cualquier tratamiento con medicamento, la administración inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. Si fuese necesario, dicha dosis puede ser incrementada gradualmente en tratamientos subsecuentes hasta alcanzar la dosis máxima generalmente estudiada o indicada.

En general, **BOTOX®** no deberá ser inyectado con una frecuencia mayor a un tratamiento cada tres meses. Se deben seguir las indicaciones específicas con respecto a la dosis y a la administración. Si bien no hay datos disponibles derivados de estudios clínicos controlados acerca del tratamiento concurrente de múltiples indicaciones, en general, como consideración practica al tratar a pacientes adultos (incluyendo el tratamiento para múltiples indicaciones), la dosis acumulativa máxima no deberá exceder 400 U en un intervalo de 3 meses. En el tratamiento de paciente pediátricos, la dosis acumulativa máxima en un intervalo de 3 meses, generalmente no deberá exceder 8 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores. Los resultados clínicos

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(incluyendo los riesgos) para dosis más elevadas en los diferentes grupos de edad no han sido establecidos completamente.

El termino “Unidad” (U) en el cual se basa la dosis es una medición específica de la actividad de la toxina que es propia de la formulación de toxina botulínica tipo A de Allergan. Por lo tanto, las U utilizadas para describir la actividad de Botox® son diferentes de las utilizadas para describir la actividad de otras preparaciones de toxina botulínica y las U representativas de la actividad de Botox®, no son intercambiables con las U de otros productos.

Las dosis para los pacientes mayores de 65 años son las mismas que para los adultos más jóvenes. La administración inicial deberá comenzar con la dosis más baja recomendada para la indicación específica.

La seguridad y eficacia de Botox® no ha sido establecida en niños menores de 2 años, para la indicación de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con parálisis cerebral, en niños menores de 12 años para las indicaciones de blefaroespasmio, espasmo hemifacial, estrabismo, disfonía espasmódica o hiperhidrosis, en pacientes menores de 16 años para la indicación de distonía cervical ni en pacientes menores de 18 años para las indicaciones de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con accidente cerebrovascular, cefaleas en migraña crónica, vejiga hiperactiva, hiperactividad neurogénica del detrusor o arrugas en la parte superior del rostro.

En investigaciones clínicas, Botox® reconstituido ha sido inyectado utilizando una aguja estéril calibre 25 a 33, de longitud apropiada para el músculo esquelético y para las indicaciones dermatológicas. La localización del músculo objetivo mediante guía electromiográfica, estimulación del nervio o técnicas ecográficas pueden ser útiles. Las inyecciones intradetrusor son realizadas bajo visualización directa vía cistoscopio con una aguja apropiada.

Se recomienda que Botox® sea usado para un único uso y en una única sesión de tratamiento. Para instrucciones más específicas sobre la dilución, manejo y disposición de residuos del producto ver sección 16 Instrucciones de Uso, Manejo y Disposición.

Blefaroespasmio:

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada inicial es de 1.25 a 2.5 U (volumen de 0.05 mL a 0.1 mL en cada sitio) inyectadas en el orbicular medial y lateral del párpado superior y en el orbicular lateral del párpado inferior.

Puede que el evitar la inyección cerca del elevador palpebral superior reduzca la incidencia de ptosis del párpado. Puede que el evitar la inyección en el párpado inferior medial (reduciendo así la difusión al oblicuo inferior) reduzca la incidencia de diplopía. Puede presentarse con frecuencia equimosis en los tejidos blandos de los párpados. Ello puede ser minimizado aplicando presión ligera al sitio de inyección inmediatamente después de la administración.

En general, el efecto inicial de las inyecciones es observado dentro de 3 días y el efecto pico es alcanzado una a dos semanas después del tratamiento. Cada tratamiento dura aproximadamente 3 meses, una vez transcurridos los cuales, el procedimiento puede ser repetido según sea necesario.

La dosis inicial no deberá exceder 25 U por ojo. En las sesiones de tratamiento sucesivas, la dosis puede ser incrementada al doble en comparación con la dosis administrada previamente, si se considera que la respuesta al tratamiento inicial fue insuficiente (definida como un efecto que dura menos de dos meses). Sin embargo en la mayoría de las situaciones, parece haber un aumento mínimo del beneficio al inyectar más de 5 U por sitio.

En general, la dosis acumulativa de Botox® para el tratamiento del blefaroespasma no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Espasmo Hemifacial:

Los pacientes con espasmo hemifacial o trastornos del nervio craneal VII deberán ser tratados como los pacientes con blefaroespasma unilateral, inyectándose otros músculos faciales afectados (corrugador, cigomático mayor, orbicular de la boca) según sea necesario. En general, la dosis acumulativa de Botox® para el tratamiento de espasmo hemifacial no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Estrabismo:

Botox® debe ser inyectado, en los músculos extraoculares, siendo necesaria orientación electromiográfica. Para preparar el ojo para una inyección de



Botox®, se recomienda la administración de varias gotas de un anestésico local y un descongestionante ocular varios minutos antes de la inyección.

Dosis iniciales: utilídense las dosis más bajas para el tratamiento de desviaciones leves y dosis más elevadas para desviaciones más pronunciadas.

1. Para músculos verticales y para estrabismo horizontal de menos de 20 dioptrías de prisma: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en cualquier músculo individual dado.

2. Para estrabismo horizontal de 20 a 50 dioptrías de prisma: 2.5 a 5 U (0.10 a 0.20 mL) en cualquier músculo individual dado.

3. Para parálisis del nervio craneal VI que persiste durante un mes o más: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en el recto medial.

Las dosis iniciales de Botox® suelen inducir parálisis de los músculos inyectados una a dos semanas después de la inyección. La intensidad de la parálisis se incrementa durante la primera semana. La parálisis dura 2 a 6 semanas y se resuelve gradualmente a lo largo de un periodo similar. Las correcciones excesivas de más de 6 meses de duración han sido raras.

Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados necesitará dosis adicionales debido a una respuesta clínica inadecuada del músculo después de la dosis inicial o debido a factores mecánicos tales como restricciones o desviaciones altas, o a la falta de fusión motora binocular para estabilizar la alineación. Se recomienda que los pacientes sean valorados 7-14 días después de cada inyección para evaluar el efecto de la dosis aplicada. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis completa del músculo objetivo deberán ser comparables a la dosis inicial. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis incompleta del músculo objetivo pueden ser incrementadas hasta dos veces, en comparación con la dosis administrada previamente. No se deberán administrar nuevas inyecciones hasta que los efectos de la dosis anterior hayan desaparecido, como lo evidencia el retorno de la función del músculo inyectado y de los músculos adyacentes.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis máxima recomendada en forma de una inyección única para cualquier músculo individual determinado es de 25 U. El volumen recomendado de inyección de Botox® para el tratamiento del estrabismo es de 0.05 mL a 0.15 mL por músculo.

Distonía Cervical:

El tratamiento de la distonía cervical puede incluir, aunque sin limitarse a, la inyección de Botox® en el esternocleidomastoideo, el elevador de la escápula, los escalenos, el esplenio de la cabeza, el semiespinal, el largo y/o el trapecio o trapecios. En caso de haber cualquier dificultad para aislar los músculos individuales, las inyecciones deberán ser realizadas por un médico experimentado empleando asistencia electromiográfica.

En un estudio clínico controlado, las dosis variaron entre 95 y 360 U (con una media aproximada de 240 U). Como es el caso con cualquier tratamiento con un fármaco, la dosis inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. No se deberán administrar más de 50 U en un sitio individual determinado. Puede que el limitar la dosis total inyectada en los músculos esternocleidomastoideos a 100 U o menos reduzca la incidencia de disfagia. El número óptimo de sitios de inyección depende del tamaño del músculo.

Por lo general, la mejoría clínica suele tener lugar dentro de las primeras dos semanas después de la inyección. El beneficio clínico máximo suele presentarse antes de que transcurran seis semanas después de la inyección. No se recomienda que los intervalos de tratamiento sean menores a dos meses. La duración del efecto benéfico reportada en estudios clínicos ha mostrado una variación sustancial (de 2 a 32 semanas) y típicamente ha sido de 12 a 16 semanas, aproximadamente. En general, la dosis acumulativa máxima para distonía cervical no deberá exceder 360 U en un intervalo de 3 meses.

Espasticidad focal asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica

Antes de la inyección de Botox® deberá realizarse identificación de los objetivos del tratamiento y de los músculos específicos responsables del patrón limitante de espasticidad. Es necesario un examen clínico para evaluar a los músculos en un patrón de espasticidad focal y es posible que el uso de electromiografía, ultrasonido muscular o estimulación eléctrica aumente la precisión de las inyecciones de Botox®.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes pediátricos, la máxima dosis acumulativa en un intervalo de 3 meses por lo general no debe exceder 8.0 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores.

En estudios clínicos para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores, la dosis por músculo varió entre 0.5 y 2.0 U/kg de peso corporal en las extremidades superiores por sesión de tratamiento. La dosis total varió entre 3.0 y 8.0 U/kg de peso corporal y no excedió de 300 Unidades dividido entre los músculos seleccionados en cualquier sesión de tratamiento. En estudios clínicos para el tratamiento de la deformidad en pie equino, la dosis por músculo varió de 2.0 a 4.0 Unidades/kg de peso corporal en las extremidades inferiores por sesión de tratamiento. La dosis total fue de 4.0 U/kg de peso corporal o 200 Unidades (la que fuera menor) dividida entre uno o dos sitios en el músculo gastrocnemio medial y lateral de una o las dos piernas en cualquier sesión de tratamiento. Puede que, después de la inyección inicial en el músculo gastrocnemio, sea necesario considerar incluir al tibial anterior o al tibial posterior para una mejoría adicional de la posición del pie al golpear el talón y al permanecer de pie.

La siguiente tabla busca suministrar lineamientos de dosificación para la inyección de Botox® en el tratamiento de la espasticidad focal en niños de 2 años y mayores.

Músculos de extremidad superior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Biceps Braquial	0.5 - 2.0	2-4 sitios
Braquialis	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Braquiorradial	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor radial del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador redondo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador cuadrado	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor profundo de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor superficial de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor largo del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor corto del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Oponente del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Aductor del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Músculos de extremidad inferior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Aductores de la cadera (aductor largo, aductor corto, aductor magno, isquiotibiales mediales)	4.0	2 sitios
Gastrocnemio	2.0	1-2 sitios
Medial	2.0	1-2 sitios
Lateral		

Por lo general, la mejoría clínica se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la inyección. Se deberán administrar nuevas dosis cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido, pero típicamente la frecuencia de inyección no deberá exceder un tratamiento cada tres meses. El grado de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Botox® y de los músculos a inyectar.

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

En estudios clínicos controlados y abiertos se utilizaron las siguientes dosis para los músculos individuales (dosis máxima total de 400 U por sesión de tratamiento):

Músculo	Dosis Total; Número de Sitios
Biceps braquial	100 – 200 U; 1 a 4 sitios
Flexor profundo de los dedos	15 – 50 U; 1-2 sitios
Flexor superficial de los dedos	15 – 50 U; 1-2 sitios
Flexor radial del carpo	15 – 60 U; 1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	10 – 50 U; 1-2 sitios
Aductor del pulgar	20 U; 1-2 sitios
Flexor largo del pulgar	20 U; 1-2 sitios

En estudios clínicos controlados, abiertos y en estudios no controlados se administraron dosis que usualmente variaron entre 200 y 240 U en los músculos flexores y de la muñeca (las cuales fueron divididas entre los músculos seleccionados) en una sesión de tratamiento dada.



En estudios clínicos controlados, la mejoría del tono muscular se presentó dentro de las primeras dos semanas, observándose por lo general el efecto pico dentro de un periodo de 4 a 6 semanas. En un estudio de continuación abierto no controlado, la mayoría de los pacientes recibió una nueva inyección después de un intervalo de 12 a 16 semanas, cuando el efecto sobre el tono muscular había disminuido. Los pacientes en cuestión recibieron hasta cuatro inyecciones (con una dosis acumulativa máxima de 960 U) a lo largo de 54 semanas. Si el médico tratante lo considera apropiado, es posible administrar nuevas dosis cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido. Por lo general, las nuevas inyecciones no deberán ser administradas antes de 12 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Botox® y de los músculos a inyectar. Se deberá utilizar la dosis eficaz más baja.

Espasticidad Focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores que involucra el tobillo y dedos del pie en adultos es de 300 U – 400 U, distribuidas en 5 músculos (ver tabla y figura a continuación). Si el médico tratante lo considera apropiado, se puede repetir el tratamiento con Botox® cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la administración de la inyección anterior.

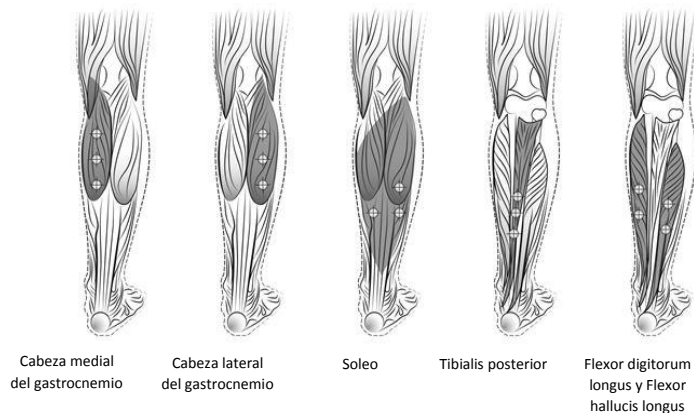
Tabla: Dosificación de Botox® por músculo para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos

Músculo	Dosis recomendada Dosis total; Número de Sitios
Gastrocnemio	
Cabeza medial	75 Unidades; 3 sitios
Cabeza lateral	75 Unidades; 3 sitios
Soleo	75 Unidades; 3 sitios
Tibial Posterior	75 Unidades; 3 sitios
Flexor hallucis longus	50 Unidades; 2 sitios
Flexor digitorum longus	50 Unidades; 2 sitios

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Figura: Sitios de inyección para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos



Disfonía Espasmódica:

A menos que la inyección sea realizada bajo visualización directa, se utiliza una aguja electromiográfica recubierta con Teflón y la inyección es realizada empleando orientación electromiográfica. Para la disfonía espasmódica aductora, la dosis inicial recomendada es de 1.0 a 2.5 U en un volumen de 0.1 mL inyectado en cada músculo tiroaritenideo. En los tratamientos subsecuentes, la dosis puede ser ajustada alterando la concentración de acuerdo a las características del paciente y de la respuesta a la terapia previa. Puede que en ocasiones un paciente necesite hasta 3 U por cuerda vocal. Sin embargo, con el paso de los años de tratamiento, muchos pacientes han reducido su dosis hasta una dosis tan baja como 0.2 U por músculo tiroaritenideo.

Para el tratamiento de la disfonía espasmódica abductora se suelen inyectar 2.0 a 5.0 U de Botox® unilateralmente en un músculo cricoaritenideo posterior a través de un abordaje transcricoideo, supracricoideo o retrocricoideo lateral.

La inyección suele ser administrada con el paciente en posición supina y con una almohada pequeña colocada bajo los hombros para mejorar la exposición laríngea. Para la disfonía espasmódica aductora se identifican los puntos de referencia de la superficie laríngea, incluyendo el cartílago tiroides y cricoides, y en particular el pequeño hueco de la membrana cricotiroidea. La identificación precisa de los puntos de referencia es una parte crítica de este procedimiento y puede llegar a resultar difícil en los individuos con cuello grueso.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



También para el tratamiento de la disfonía espasmódica aductora, la aguja de registro EMG es avanzada en la línea media a través de la membrana cricotiroidea, dirigiendo la aguja en dirección rostral y con un ángulo aproximado de 30° en dirección lateral hacia el músculo tiroaritenoso designado. Para un procedimiento bilateral, la aguja es redirigida hacia el músculo contralateral correspondiente. Una vez dentro del músculo, la actividad electromiográfica de inserción es audible y la colocación puede ser confirmada pidiendo al paciente que articule una “e”. Una vez confirmada la colocación de la aguja se inyecta la dosis requerida de Botox® en un volumen de 0.1 mL (por lo general sin exceder 5 U).

En todos los casos de disfonía espasmódica abductora, se deberá realizar una endoscopia antes de cada tratamiento para evaluar la actividad dinámica de cada cuerda vocal y el tamaño de la vía aérea al nivel de la glotis. Típicamente se elige al músculo cricoaritenoso posterior (PCA) del lado más activo para la terapia. Se deberá utilizar un abordaje retrocricoides en el cual la aguja de inyección, la cual contiene entre 2 y 5 U de Botox® en un volumen de 0.1 mL, es dirigida hacia el PCA describiendo una curva al nivel del cartílago cricoides para posicionarla detrás de la laringe. La laringe puede ser rotada lateralmente en el lado apropiado para mejorar el acceso. Para confirmar la colocación de la aguja, el paciente inhala con fuerza para activar el PCA, lo cual produce un patrón de interferencia EMG característico. A continuación se efectúa la inyección de Botox®. Se recomienda realizar exclusivamente inyecciones unilaterales en cada sesión de tratamiento. La determinación del PCA que debe ser inyectado en una sesión de tratamiento dada es realizada a través de una revisión endoscópica previa. Las sesiones de tratamiento son llevadas a cabo exclusivamente cuando la cuerda no inyectada presenta suficiente movimiento para prevenir estridor en el caso de que la cuerda inyectada se vuelva inmóvil. Ocasionalmente, un paciente con disfonía espasmódica abductora presentará un aumento de la actividad del músculo cricotiroideo —la cual también puede ser evaluada por EMG— y posiblemente se beneficiará de inyecciones suplementarias en dicho músculo.

Por lo general, el efecto pico es observado dentro de los 7 días posteriores a una inyección.

Hiperhidrosis:

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hiperhidrosis axilar primaria: La dosis inicial recomendada es de 50 U de Botox® es inyectada intradérmicamente utilizando una aguja calibre 30 en alícuotas de 0.1 a 0.2 mL distribuidas uniformemente en múltiples sitios (10-15) con una separación aproximada de 1-2 cm entre sí dentro del área hiperhidrótica de cada axila. El área hiperhidrótica puede ser definida utilizando técnicas de tinción estándar, por ejemplo, la prueba de yodo-almidón de Minor. Botox® es reconstituido con solución salina al 0.9% libre de preservantes (100 U/4 mL). Cada dosis es inyectada a una profundidad aproximada de 2 mm y en un Angulo de 45 grados respecto a la superficie de la piel con el lado del bisel hacia arriba para minimizar la filtración y para asegurar que el líquido inyectado permanezca dentro de la dermis.

Por lo general, la mejoría clínica suele presentarse dentro de la primera semana posterior a la inyección. La duración media de la respuesta después de tratamientos repetidos (hasta 4 tratamientos en pacientes tratados con 50 U de Botox®) fue de 6-8 meses.

Es posible administrar una nueva inyección de Botox® cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido y el médico tratante lo considere necesario. Las inyecciones no deberán ser repetidas con una frecuencia que exceda un tratamiento cada dos meses.

Hiperactividad del Músculo Detrusor de la Vejiga:

Trastornos de la vejiga

Los pacientes no deberán presentar infección en el tracto urinario antes del tratamiento. Deberán administrarse antibióticos profilácticos 1-3 días antes del tratamiento, en el día del tratamiento, y 1-3 días después del tratamiento.

Generalmente se recomienda que los pacientes discontinúen el tratamiento anti-plaquetario al menos tres días antes del procedimiento de inyección. Los pacientes con terapia anti-coagulante deben ser controlados adecuadamente para disminuir el riesgo de sangrado.

Vejiga Hiperactiva:

Debe realizarse una instilación intravesical de anestésico local diluido con o sin sedación antes de la inyección, de conformidad con la práctica local. Si se



realiza una instilación local de anestésico, la vejiga debe ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección.

La dosis recomendada es 100 Unidades de Botox®. La dilución recomendada es 100 Unidades/10 mL con solución salina no preservada 0.9%. Elimine cualquier sobrante de solución salina. Botox® reconstituido (100 Unidades/10 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un citoscopio flexible o rígido, evitando el trígono. La vejiga debe ser instilada con suficiente solución salina para lograr una adecuada visualización para las inyecciones, pero debe evitarse la sobredistensión.

La aguja de inyección deberá llenarse con aproximadamente 1 mL de Botox® reconstituido antes de iniciar las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para remover el aire atrapado. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 20 inyecciones de 0.5 mL cada una (para un volumen total de 10 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga no deberá ser drenada para que los pacientes puedan demostrar su capacidad de evacuar antes de abandonar la clínica. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones y hasta que haya ocurrido una evacuación espontánea.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 166 días [~24 semanas]), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.

La duración general media de la respuesta fue ~212 días (~30 semanas) basado en los pacientes que recibieron tratamientos únicamente con Botox® 100 Unidades de los estudios pivotaes a través del estudio de extensión abierto (N=438).

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es posible utilizar una instilación intravesical de un anestésico local diluido con o sin sedación, o anestesia general antes de la inyección de conformidad con la práctica local. Si se lleva a cabo una instilación de un anestésico local, la vejiga deberá ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección. La dosis recomendada es de 200 U de Botox®.

Botox® 100 U:

Reconstituya dos viales de 100 U de Botox® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes cada uno y mezcle suavemente el contenido de cada vial. Extraiga 4 mL de cada vial a dos jeringas de 10 mL. Extraiga los 2 mL restantes de cada vial a una tercera jeringa de 10 mL. Complete la reconstitución añadiendo 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de Botox® reconstituido. Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

Botox® reconstituido (200 U/30 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio flexible o rígido evitando el trígono. La vejiga deberá ser instilada con suficiente solución salina para obtener una visualización adecuada para las inyecciones, pero se deberá evitar una distensión excesiva.

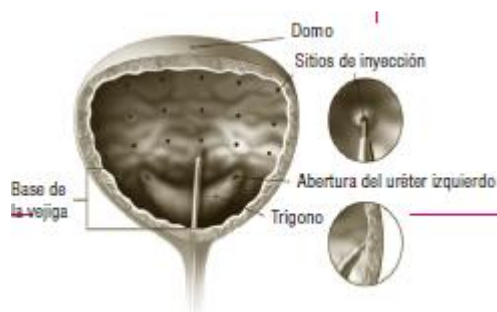
La aguja de inyección deberá ser llenada con aproximadamente 1 mL, antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar todo aire presente. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 30 inyecciones de 1 mL cada una (para un volumen total de 30 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga deberá ser drenada. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 256-295 días o 36-42 semanas para Botox®)

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



200 U), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga. La duración general de la respuesta media fue de 253 días (~36 semanas) basado en los pacientes que recibieron tratamiento únicamente con Botox® 200 Unidades a partir de los estudios pivotaes, a través del estudio de extensión abierto (N=174).

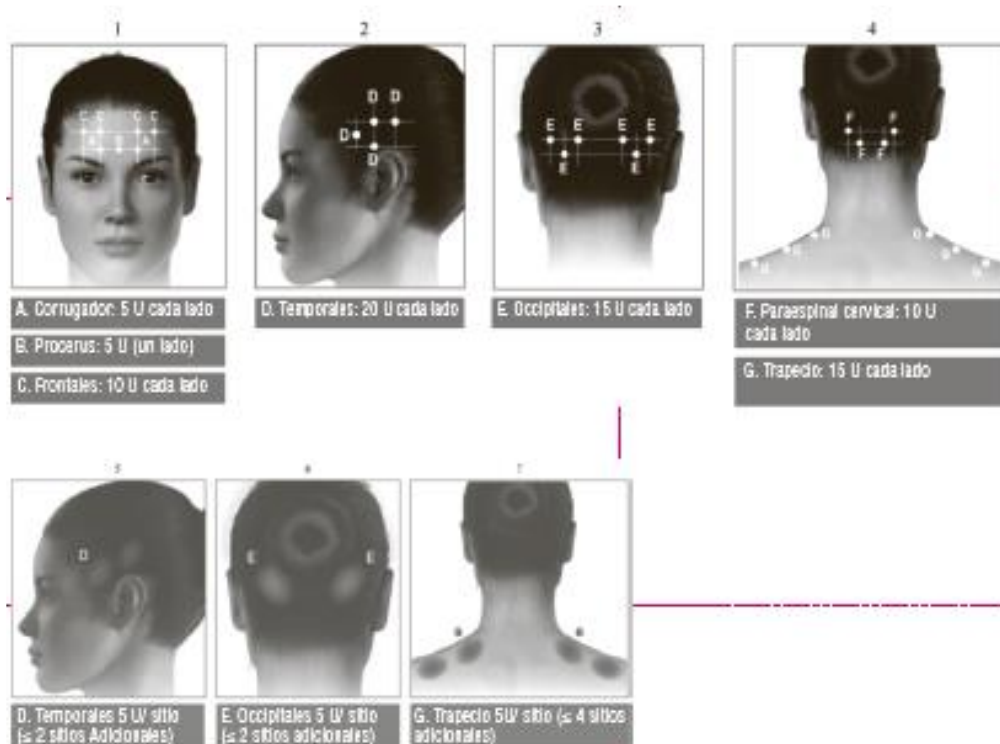


Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica severa que no ha respondido a la terapia convencional.

La dilución recomendada es de 100 unidades/2 mL, con una concentración final de 5 unidades por 0.1 mL. La dosis recomendada para tratar la migraña crónica es de 155 a 195 unidades administradas intramuscularmente (IM) utilizando una aguja calibre 30 estéril de 0.5 pulgadas en inyecciones de 0.1 mL (5 unidades) por sitio. Las inyecciones deberán ser divididas entre 7 áreas específicas de los músculos de la cabeza/cuello según se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesario utilizar una aguja de 1 pulgada en la región del cuello en el caso de los pacientes con músculos del cuello gruesos. Con excepción del músculo procerus, el cual deberá ser inyectado en un sitio (línea media), todos los músculos deberán ser inyectados bilateralmente utilizando la dosis mínima por músculo señalada en la siguiente tabla, ubicándose la mitad del número de sitios de inyección en el lado derecho y la otra mitad en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello. Se recomienda repetir el tratamiento cada 12 semanas. De haber una ubicación (o ubicaciones) del dolor predominante(s), es posible administrar inyecciones adicionales en uno o ambos lados en un máximo de 3 grupos de músculos específicos (occipital, temporal y trapecio) hasta alcanzar la dosis máxima por músculo indicada en la siguiente tabla.

Sitios recomendados de inyección para la migraña crónica:

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis de Botox® por Músculo para la Migraña Crónica severa que no ha respondido a la terapia convencional.

Área de la Cabeza/Cuello	Dosis Recomendada Número Total de Unidades (número de sitios de inyección IM ^a)
Corrugador ^b	10 unidades (2 sitios)
Frontal ^b	20 unidades (4 sitios)
Procer	5 unidades (1 sitio)
Occipital ^b	30 unidades (6 sitios); máximo: 40 unidades (hasta 8 sitios)
Temporal ^b	40 unidades (8 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Grupo de músculos paraespinales cervicales ^b	20 unidades (4 sitios)
Trapecio ^b	30 unidades (6 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Rango de Dosis Total:	155 unidades a 195 unidades

a Cada sitio de inyección IM = 0.1 mL = 5 unidades de BOTOX®

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



b Dosis distribuida bilateralmente en el caso de la dosis mínima

Líneas Faciales Hiperfuncionales:

Líneas glabellares: Botox® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Se administra un volumen de 0.1 mL (4 U) en cada uno de los cinco sitios de inyección: dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo procerus para una dosis total de 20 U.

A fin de reducir la incidencia de ptosis, evítense las inyecciones cerca del músculo elevador palpebral superior, particularmente en los pacientes con complejos depresores del entrecejo de mayor tamaño. Las inyecciones en la parte medial del corrugador y en la parte central de la ceja deberán ser aplicadas al menos 1 cm por encima del reborde óseo supraorbitario.

La mejoría de las líneas verticales entre las cejas (líneas glabellares) suele comenzar dentro de un periodo de 1 a 2 días, incrementándose en intensidad durante la primera semana posterior al tratamiento. La duración del efecto es de aproximadamente 3-4 meses en la mayoría de los pacientes. En algunos pacientes se ha reportado una duración del efecto de hasta 6 meses. La frecuencia de tratamiento no deberá exceder un tratamiento cada tres meses.

Líneas en la frente: Botox® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se inyectan 2-6 U intramuscularmente en cada uno de los 4 sitios de inyección en el musculo frontal (cada 1-2 cm a lo largo de cualquiera de los lados de un pliegue profundo de la piel de la frente, 2-3 cm por encima de la ceja) para una dosis total de hasta 24 U.

Líneas Laterales del canthus (patas de gallo): Botox® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se deben inyectar 2-6 U bilateralmente en cada uno de los sitios de inyección (1-3 sitios) a una profundidad de 2-3 mm lateralmente con respecto al reborde orbitario lateral, donde se observa la mayoría de las líneas de una sonrisa forzada.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las inyecciones deben ser aplicadas al menos 1 cm fuera de la órbita ósea y no deben ser aplicadas en la parte medial de la línea vertical que atraviesa al canto lateral, ni tampoco cerca del margen inferior del cigoma.

Todas las indicaciones

En ausencia del efecto deseado después de la primera sesión de tratamiento (es decir, ausencia de mejoría clínica significativa con respecto a la línea basal antes de que transcurra un mes después de la inyección), se deberán tener en consideración las siguientes acciones:

- **Verificación clínica del efecto de la toxina sobre el músculo (o músculos) inyectado(s), lo cual puede incluir un examen electromiográfico por parte de un especialista experimentado en electromiografía.**
- **Análisis de las potenciales causas de la falta de efecto, por ejemplo, selección inapropiada de los músculos a inyectar, dosis insuficiente, técnica de inyección deficiente, contractura fija, debilidad relativa de los músculos antagonistas y/o formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina;**
- **Reevaluación de la idoneidad del tratamiento con toxina botulínica tipo A.**

Para la segunda sesión de tratamiento, en ausencia de efectos no deseados después de la primera sesión de tratamiento, el médico deberá tener en consideración lo siguiente:

- **Ajuste de la dosis tomando en cuenta el análisis de la falla del tratamiento previo;**
- **Uso de orientación EMG según sea apropiado;**
- **Mantenimiento de un intervalo de tres meses entre las dos sesiones de tratamiento.**

En caso de falla en el tratamiento o una disminución del efecto después de un nuevo tratamiento, tomando en cuenta los ajustes de la dosis y los objetivos de las inyecciones, se deberán tener en consideración métodos de tratamiento alternativos.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso en embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos adecuados sobre el uso de toxina botulínica tipo A en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Botox® no deberá ser utilizado durante el embarazo a menos que los beneficios superen claramente a los riesgos potenciales. Si se determina que el uso de Botox® es necesario durante el embarazo o la paciente se embaraza durante el tratamiento con Botox®, se le deberá advertir acerca de los riesgos potenciales.

Lactancia

No hay información que indique si Botox® es o no eliminado en la leche materna. No se recomienda utilizar Botox® durante la lactancia.

Uso pediátrico

Ha habido reportes espontáneos raros de muerte, en ocasiones asociada con neumonía por aspiración, en niños con parálisis cerebral severa después del tratamiento con toxina botulínica. No se ha establecido una asociación causal con Botox® en estos casos. Ha habido reportes posteriores a la comercialización sumamente raros de posibles efectos distantes del sitio de inyección en pacientes pediátricos con comorbilidades, predominantemente con parálisis cerebral, que han recibido >8 U/kg. Se deberá tener precaución extrema al tratar a pacientes pediátricos con debilidad neurológica significativa, disfagia o historial reciente de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar.

La seguridad y la eficacia de Botox® no han sido establecidas en niños menores de 2 años para la indicación de parálisis cerebral, en niños menores de 12 años para las indicaciones de blefarospasmo, espasmo hemifacial, estrabismo, disfonía espasmódica o hiperhidrosis, en pacientes menores de 16 años para la indicación de distonía cervical ni en pacientes menores de 18 años para las indicaciones de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con accidente cerebrovascular, cefaleas en migraña crónica, vejiga hiperactiva, hiperactividad neurogénica del detrusor o arrugas faciales del tercio superior.

Uso geriátrico

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En general, los estudios clínicos de Botox® no identifican diferencias en la respuesta entre los pacientes ancianos y los más jóvenes. La selección de la dosis para un paciente de edad avanzada deberá ser cuidadosa, comenzando usualmente en el extremo inferior del rango de dosis.

Para información específica sobre la indicación, consultar la Sección 4 cuando aplique.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

Ha habido reportes de astenia, debilidad muscular, mareos y alteración visual después del tratamiento con Botox®, esto último puede hacer peligroso conducir o utilizar maquinaria.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 19.18.0.0.N150

El inserto debe ajustarse a la presente indicación y dosificación, y presentarse junto con la solicitud del registro sanitario.

De acuerdo con información allegada relacionada con la versión 8,3 del PGR se considera que: Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.10. SERALBUMIN 20%

Expediente : 20036306
Radicado : 20181180751 / 20191088422
Fecha : 13/05/2019
Interesado : Grifols Therapeutics LLC

Composición: Cada mL de Solución estéril contiene Albumina Humana (Plasma de proteína Humana) 0.20 g.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable intravenosa

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Tratamiento de Emergencia del Shock Hipovolémico

Seralbumin-20 es hiperoncótico y al infundirlo intravenosamente expandirá el volumen del plasma en una cantidad adicional, de tres a cuatro veces mayor que el volumen realmente administrado, mediante la extracción de líquido de los espacios intersticiales, siempre que el paciente esté normalmente hidratado de forma intersticial o que haya edema intersticial. Si el paciente está deshidratado, se debe administrar cristaloides adicionales, o alternativamente, deberá usarse la fracción proteica de plasma (humano) 5%, USP (Plasmanate®). Se debe controlar la respuesta hemodinámica del paciente y tomar las precauciones habituales contra la sobrecarga circulatoria observada. La dosis total no deberá exceder el nivel de albúmina encontrado en el individuo normal, es decir, aproximadamente 2 g por kg de peso corporal en ausencia de hemorragia. Aunque Plasmanate es preferible para los déficits de volúmenes habituales, Seralbumin-20 con los cristaloides apropiados puede ofrecer ventajas terapéuticas en déficit oncótico o en el choque de larga duración cuando el tratamiento ha sido demorado. La eliminación de líquido ascítico de un paciente con cirrosis puede provocar cambios en la función cardiovascular e incluso provocar un choque hipovolémico. En tales circunstancias, puede requerirse el uso de una infusión de albúmina para mantener el volumen sanguíneo.

Contraindicaciones:

Algunos pacientes, por ejemplo aquéllos con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal o anemia crónica estabilizada, corren el riesgo de desarrollar una sobrecarga circulatoria. Una historia clínica de reacción alérgica a los productos de albúmina o alguno de los excipientes es una contraindicación específica para su uso.

Precauciones y advertencias:

Precauciones

Generales

La sospecha de reacciones de tipo alérgico o anafiláctico requiere la interrupción inmediata de la inyección. En caso de shock, se debe implementar el tratamiento médico estándar para el shock.

Los pacientes siempre deben ser vigilados cuidadosamente para evitar la posibilidad de una sobrecarga circulatoria. Seralbumin-20 es hiperoncótico; por consiguiente, en presencia de deshidratación, albúmina se debe administrar con o seguida de la adición de líquidos. Las condiciones en las que la hipervolemia y sus consecuencias podrían representar un riesgo especial para el paciente son las siguientes:

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Insuficiencia cardíaca descompensada.
- Hipertensión
- Varices esofágicas
- Edema pulmonar
- Diátesis hemorrágica.
- Anemia severa
- Anuria renal y post-renal.

En hemorragia, la administración de albúmina debe complementarse con la transfusión de sangre completa para tratar la anemia asociada a la hemodilución. Cuando se ha reducido el volumen circulante de sangre, la hemodilución después de la administración de albúmina continúa durante varias horas. En los pacientes con un volumen sanguíneo normal, la hemodilución dura por un período mucho más corto. El rápido aumento en la presión sanguínea que puede suceder luego de la administración de un coloide con actividad oncótica positiva, requiere observación cuidadosa para detectar y tratar los vasos sanguíneos seccionados que pueden no haber sangrado ante una presión sanguínea más baja.

Este producto no es eficaz en casos de hipoproteinemia asociada a cirrosis crónica, malabsorción, enteropatías, insuficiencia pancreática o desnutrición.

Advertencias

Seralbumin-20, está elaborado de plasma humano. Cuando los medicamentos se fabrican a partir de sangre o plasma humano, se implementan ciertas medidas para evitar que las infecciones se transmitan a los pacientes. Éstas incluyen:

- selección cuidadosa de donantes de plasma para garantizar que aquellos que corren el riesgo de portar infecciones sean excluidos;
- cribado de donaciones y mezclas de plasma para detectar signos de infección y/o virus
- la inclusión de etapas en el procesamiento del plasma con capacidad de inactivar o eliminar virus.

A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados con sangre o plasma humano, la posibilidad de transmitir la infección no puede excluirse por completo. Esto también se aplica a los virus desconocidos o emergentes u otros tipos de infecciones. No hay informes de infecciones por virus con albúmina fabricada con procesos establecidos.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados, como el VIH, VHB y VHC, y para el virus no encapsulado VHA. Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus no encapsulados como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para mujeres embarazadas (infección fetal) y para personas con inmunodeficiencia o aumento de la eritropoyesis (por ejemplo, anemia hemolítica).

TODAS las infecciones que el médico crea que pueden haberse transmitido por este producto deben ser reportadas por el médico u otro proveedor de atención médica a Grifols. El médico deberá discutir los riesgos y beneficios de este producto con el paciente, antes de recetar o administrar el producto al paciente.

Se recomienda la vacunación adecuada (hepatitis A y B) para pacientes que reciben regularmente productos de albúmina derivada de plasma humano. Es muy recomendable que cada vez que reciba una dosis de Seralbumin-20 se registre el nombre y el número de lote del medicamento para mantener un registro de los lotes utilizados. Así como con cualquier solución proteica hiperoncótica, que pueda administrarse en grandes volúmenes, es posible que ocurra hemólisis severa y deficiencia renal aguda como resultado del uso inadecuado de agua estéril para inyección como un diluyente de Albúmina (Humana), 20%. Los diluyentes aceptables incluyen Cloruro de Sodio al 0.9% o Dextrosa al 5% en Agua. Por favor consulte la sección Dosis y Administración para ver los diluyentes recomendados.

Las soluciones que han sido congeladas no deben usarse. No se use si está turbio. No se empiece la administración si han pasado más de 4 horas después de que el envase ha sido penetrado. Los viales parcialmente usados deben desecharse. Los viales que están rajados o que han sido penetrados anteriormente o dañados no deben utilizarse, ya que esto puede haber permitido la entrada de microorganismos. Seralbumin-20 no contiene ningún conservante.

Reacciones adversas:

Son muy raras las reacciones adversas a la albúmina. Tales reacciones pueden ser alérgicas en naturaleza o debidas a altos niveles de proteína en el plasma por administración excesiva de albúmina. Las manifestaciones alérgicas incluyen urticaria, escalofríos, fiebre y cambios en la respiración, pulso y presión sanguínea. Reacciones leves como enrojecimiento, urticaria, fiebre y náuseas ocurren raramente. Estas reacciones normalmente desaparecen rápidamente cuando se ralentiza la velocidad de infusión o se detiene la infusión. En ocasiones muy raras, pueden producirse

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reacciones graves como el shock. En estos casos, la infusión debe interrumpirse y debe iniciarse un tratamiento adecuado.

Interacciones:

No se conocen interacciones específicas de albúmina humana con otros medicamentos. La Albúmina (Humana) 20%, USP—Seralbumin®-20 es compatible con sangre completa, células rojas empacadas, así como con las soluciones estándar de carbohidratos y electrolitos para uso intravenoso. Sin embargo, no debe mezclarse con hidrolizados de proteína o soluciones de aminoácidos o las que contienen alcohol.

Vía de administración:

Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Seralbumin-20 debe administrarse por infusión intravenosa. Seralbumin-20 puede ser administrado ya sea sin diluir o diluido en Cloruro de Sodio al 0.9% o en Dextrosa al 5% en Agua. Si se requiere restricción de sodio, Seralbumin-20 debe ser solamente administrado sin diluir o diluido en una solución de carbohidrato libre de sodio tal como Dextrosa al 5% en Agua.

Un número de factores ajenos a nuestro control pueden reducir la eficacia de este producto y aún resultar en efectos adversos después de su uso. Estos factores incluyen almacenamiento y manejo impropio del producto una vez salido de nuestras manos, diagnóstico, dosificación, método de administración y diferencias biológicas de distintos pacientes. Por motivo de estos factores, es importante que este producto sea adecuadamente almacenado y que las instrucciones para su uso sean cuidadosamente observadas.

Choque hipovolémico, para el tratamiento del choque hipovolémico, el volumen administrado y la velocidad de la infusión deben adaptarse a la reacción del paciente individual.

Quemaduras, Después de una lesión por quemaduras (generalmente después de 24 horas), hay una correlación estrecha entre la cantidad de albúmina infundida y el aumento resultante en la presión osmótica coloide del plasma. El objetivo es el mantener la concentración de albúmina en el plasma alrededor de 2.5 ± 0.5 g por 100 mL con una presión oncótica del plasma de 20 mm Hg (equivalente a una concentración total de proteína en el plasma de 5.2 g por 100 mL).² Esto puede mejor obtenerse mediante la administración intravenosa de Seralbumin-20. La duración de la terapia la decide la pérdida de proteína por las áreas quemadas y por la orina.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Además, la alimentación oral o parenteral con aminoácidos debe iniciarse porque la administración de albúmina a largo plazo no debería considerarse como una fuente de nutrición.

Hipoproteinemia con o sin edema, a menos que pueda corregirse la patología subclínica responsable de la hipoproteinemia, la administración intravenosa de Seralbumin-20 debe considerarse estrictamente sintomática o sustentadora (ver la sección Situaciones donde la administración de albúmina no se justifica. La dosis normal diaria de albúmina para los adultos es de 50 a 75 g y para los niños 25 g. Los pacientes con hipoproteinemia severa que continúan perdiendo albúmina pueden requerir cantidades mayores. Como los pacientes hipoproteinémicos tienen por lo general volúmenes sanguíneos aproximadamente normales, la velocidad de la administración de Seralbumin-20 no debe exceder 2 mL por minuto, debido a que una inyección más rápida puede precipitar una sobrecarga circulatoria y edema pulmonar.

Terapia para quemaduras

No se ha establecido un régimen óptimo terapéutico, con relación a la administración de coloides, cristaloides y agua luego de quemaduras extensas. Durante las primeras 24 horas después de sufrir una lesión termal, se inyectan grandes volúmenes de cristaloides para restaurar el volumen agotado de fluido extracelular. Después de 24 horas, puede usarse Seralbumin-20 para mantener la presión osmótica coloide del plasma.

Hipoproteinemia con o sin edema

Durante cirugía mayor, los pacientes pueden perder más de la mitad de su albúmina circulante con las complicaciones concomitantes de déficit oncótico.^{2,4,5} Una situación similar puede suscitarse en pacientes con septicemia o de cuidado intensivo. El tratamiento con Seralbumin-20 puede ser útil en tales casos.

Síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos (ARDS) Este se caracteriza por la deficiente oxigenación ocasionada por el edema intersticial pulmonar que complica al choque y las condiciones posoperatorias. Cuando los síntomas clínicos son los de hipoproteinemia con una sobrecarga del volumen líquido, Seralbumin-20 conjuntamente con un diurético pueden desempeñar un papel en la terapia.

Derivación cardiopulmonar con el relativo pequeño volumen inicial requerido en las bombas modernas, la dilución preoperatoria de la sangre usando albúmina y cristaloides ha demostrado ser segura y bien tolerada. Aunque no se ha definido el

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



límite de seguridad dentro del cual puede rebajarse el hematocrito y la concentración de proteína del plasma, es práctica común el ajustar la albúmina y cristalloides del bombeo inicial para obtener un hematocrito de 20% y una concentración de albúmina en el plasma de 2.5 g por 100 mL en el paciente.

Enfermedad hemolítica neonatal: La administración de Seralbumin-20 puede ser indicada antes de la transfusión de intercambio, para enlazar la bilirrubina libre, disminuyendo por lo tanto el riesgo del kernicterus. Una dosis de 1 g/kg de peso corporal se administra alrededor de 1 hora antes de la transfusión de intercambio. Debe tenerse cuidado en los infantes hipervolémicos

Resuspensión de eritrocitos

Puede requerirse albúmina para evitar hipoproteinemia excesiva, durante ciertos tipos de transfusión de intercambio, o con el uso de grandes volúmenes de eritrocitos previamente congelados o lavados. Alrededor de 25 g de albúmina por litro de eritrocitos es lo usado comúnmente, aun cuando los requisitos en hipoproteinemia pre-existente o afección hepática pueden ser mayores. Seralbumin-20 se agrega a la suspensión isotónica de las células rojas lavadas inmediatamente antes de la transfusión.

Nefrosis aguda

Algunos pacientes pueden no responder a la terapia de esteroides o de Ciclofosfamida. Los esteroides pueden hasta agravar el edema existente. En este caso, un diurético de enlace y 100 mL de Seralbumin-20 repetido diariamente por 7 a 10 días pueden ser útiles para controlar el edema y el paciente puede entonces responder al tratamiento de esteroides.

Diálisis Renal

Aunque no constituye una parte del régimen regular de la diálisis renal, Seralbumin-20 puede ser útil en el tratamiento de choque o hipotensión en estos pacientes. El volumen usual administrado es aproximadamente de 100 mL, teniéndose especial cuidado de evitar la sobrecarga de líquido porque estos pacientes están frecuentemente sobrecargados de líquido y no pueden tolerar volúmenes substanciales de solución salina.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019002443 emitido mediante Acta No. 17 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.3, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 3052587 (Rev. 05/2019)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 17 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada mL de Solución estéril contiene Albumina Humana (Plasma de proteína Humana) 0.20 g.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de Emergencia del Shock Hipovolémico

Seralbumin-20 es hiperoncótico y al infundirlo intravenosamente expandirá el volumen del plasma en una cantidad adicional, de tres a cuatro veces mayor que el volumen realmente administrado, mediante la extracción de líquido de los espacios intersticiales, siempre que el paciente esté normalmente hidratado de forma intersticial o que haya edema intersticial. Si el paciente está deshidratado, se debe administrar cristaloides adicionales, o alternativamente, deberá usarse la fracción proteica de plasma (humano) 5%, USP (Plasmanate®). Se debe controlar la respuesta hemodinámica del paciente y tomar las precauciones habituales contra la sobrecarga circulatoria observada. La dosis total no deberá exceder el nivel de albúmina encontrado en el individuo normal, es decir, aproximadamente 2 g por kg de peso corporal en ausencia de hemorragia.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aunque Plasmanate es preferible para los déficits de volúmenes habituales, Seralbumin-20 con los cristaloides apropiados puede ofrecer ventajas terapéuticas en déficit oncótico o en el choque de larga duración cuando el tratamiento ha sido demorado. La eliminación de líquido ascítico de un paciente con cirrosis puede provocar cambios en la función cardiovascular e incluso provocar un choque hipovolémico. En tales circunstancias, puede requerirse el uso de una infusión de albúmina para mantener el volumen sanguíneo.

Contraindicaciones:

Algunos pacientes, por ejemplo aquéllos con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal o anemia crónica estabilizada, corren el riesgo de desarrollar una sobrecarga circulatoria. Una historia clínica de reacción alérgica a los productos de albúmina o alguno de los excipientes es una contraindicación específica para su uso.

Precauciones y advertencias:

Precauciones

Generales

La sospecha de reacciones de tipo alérgico o anafiláctico requiere la interrupción inmediata de la inyección. En caso de shock, se debe implementar el tratamiento médico estándar para el shock.

Los pacientes siempre deben ser vigilados cuidadosamente para evitar la posibilidad de una sobrecarga circulatoria. Seralbumin-20 es hiperoncótico; por consiguiente, en presencia de deshidratación, albúmina se debe administrar con o seguida de la adición de líquidos. Las condiciones en las que la hipervolemia y sus consecuencias podrían representar un riesgo especial para el paciente son las siguientes:

- Insuficiencia cardíaca descompensada.
- Hipertensión
- Varices esofágicas
- Edema pulmonar
- Diátesis hemorrágica.
- Anemia severa
- Anuria renal y post-renal.

En hemorragia, la administración de albúmina debe complementarse con la transfusión de sangre completa para tratar la anemia asociada a la

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hemodilución. Cuando se ha reducido el volumen circulante de sangre, la hemodilución después de la administración de albúmina continúa durante varias horas. En los pacientes con un volumen sanguíneo normal, la hemodilución dura por un período mucho más corto. El rápido aumento en la presión sanguínea que puede suceder luego de la administración de un coloide con actividad oncótica positiva, requiere observación cuidadosa para detectar y tratar los vasos sanguíneos seccionados que pueden no haber sangrado ante una presión sanguínea más baja.

Este producto no es eficaz en casos de hipoproteinemia asociada a cirrosis crónica, malabsorción, enteropatías, insuficiencia pancreática o desnutrición.

Advertencias

Seralbumin-20, está elaborado de plasma humano. Cuando los medicamentos se fabrican a partir de sangre o plasma humano, se implementan ciertas medidas para evitar que las infecciones se transmitan a los pacientes. Éstas incluyen:

- selección cuidadosa de donantes de plasma para garantizar que aquellos que corren el riesgo de portar infecciones sean excluidos;
- cribado de donaciones y mezclas de plasma para detectar signos de infección y/o virus
- la inclusión de etapas en el procesamiento del plasma con capacidad de inactivar o eliminar virus.

A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados con sangre o plasma humano, la posibilidad de transmitir la infección no puede excluirse por completo. Esto también se aplica a los virus desconocidos o emergentes u otros tipos de infecciones. No hay informes de infecciones por virus con albúmina fabricada con procesos establecidos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados, como el VIH, VHB y VHC, y para el virus no encapsulado VHA. Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus no encapsulados como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para mujeres embarazadas (infección fetal) y para personas con inmunodeficiencia o aumento de la eritropoyesis (por ejemplo, anemia hemolítica).

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

TODAS las infecciones que el médico crea que pueden haberse transmitido por este producto deben ser reportadas por el médico u otro proveedor de atención médica a Grifols. El médico deberá discutir los riesgos y beneficios de este producto con el paciente, antes de recetar o administrar el producto al paciente.

Se recomienda la vacunación adecuada (hepatitis A y B) para pacientes que reciben regularmente productos de albúmina derivada de plasma humano. Es muy recomendable que cada vez que reciba una dosis de Seralbumin-20 se registre el nombre y el número de lote del medicamento para mantener un registro de los lotes utilizados. Así como con cualquier solución proteica hiperoncótica, que pueda administrarse en grandes volúmenes, es posible que ocurra hemólisis severa y deficiencia renal aguda como resultado del uso inadecuado de agua estéril para inyección como un diluyente de Albúmina (Humana), 20%. Los diluyentes aceptables incluyen Cloruro de Sodio al 0.9% o Dextrosa al 5% en Agua. Por favor consulte la sección Dosis y Administración para ver los diluyentes recomendados.

Las soluciones que han sido congeladas no deben usarse. No se use si está turbio. No se empiece la administración si han pasado más de 4 horas después de que el envase ha sido penetrado. Los viales parcialmente usados deben desecharse. Los viales que están rajados o que han sido penetrados anteriormente o dañados no deben utilizarse, ya que esto puede haber permitido la entrada de microorganismos. Seralbumin-20 no contiene ningún conservante.

Reacciones adversas:

Son muy raras las reacciones adversas a la albúmina. Tales reacciones pueden ser alérgicas en naturaleza o debidas a altos niveles de proteína en el plasma por administración excesiva de albúmina. Las manifestaciones alérgicas incluyen urticaria, escalofríos, fiebre y cambios en la respiración, pulso y presión sanguínea. Reacciones leves como enrojecimiento, urticaria, fiebre y náuseas ocurren raramente. Estas reacciones normalmente desaparecen rápidamente cuando se ralentiza la velocidad de infusión o se detiene la infusión. En ocasiones muy raras, pueden producirse reacciones graves como el shock. En estos casos, la infusión debe interrumpirse y debe iniciarse un tratamiento adecuado.

Interacciones:

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(t) 2948700
www.invima.gov.co





No se conocen interacciones específicas de albúmina humana con otros medicamentos. La Albúmina (Humana) 20%, USP—Seralbumin®-20 es compatible con sangre completa, células rojas empacadas, así como con las soluciones estándar de carbohidratos y electrólitos para uso intravenoso. Sin embargo, no debe mezclarse con hidrolizados de proteína o soluciones de aminoácidos o las que contienen alcohol.

Vía de administración:
Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Seralbumin-20 debe administrarse por infusión intravenosa. Seralbumin-20 puede ser administrado ya sea sin diluir o diluido en Cloruro de Sodio al 0.9% o en Dextrosa al 5% en Agua. Si se requiere restricción de sodio, Seralbumin-20 debe ser solamente administrado sin diluir o diluido en una solución de carbohidrato libre de sodio tal como Dextrosa al 5% en Agua.

Un número de factores ajenos a nuestro control pueden reducir la eficacia de este producto y aún resultar en efectos adversos después de su uso. Estos factores incluyen almacenamiento y manejo impropio del producto una vez salido de nuestras manos, diagnosis, dosificación, método de administración y diferencias biológicas de distintos pacientes. Por motivo de estos factores, es importante que este producto sea adecuadamente almacenado y que las instrucciones para su uso sean cuidadosamente observadas.

Choque hipovolémico, para el tratamiento del choque hipovolémico, el volumen administrado y la velocidad de la infusión deben adaptarse a la reacción del paciente individual.

Quemaduras, Después de una lesión por quemaduras (generalmente después de 24 horas), hay una correlación estrecha entre la cantidad de albúmina infundida y el aumento resultante en la presión osmótica coloide del plasma. El objetivo es el mantener la concentración de albúmina en el plasma alrededor de 2.5 ± 0.5 g por 100 mL con una presión oncótica del plasma de 20 mm Hg (equivalente a una concentración total de proteína en el plasma de 5.2 g por 100 mL).² Esto puede mejor obtenerse mediante la administración intravenosa de Seralbumin-20. La duración de la terapia la decide la pérdida de proteína por las áreas quemadas y por la orina. Además, la alimentación oral o parenteral con

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aminoácidos debe iniciarse porque la administración de albúmina a largo plazo no debería considerarse como una fuente de nutrición.

Hipoproteinemia con o sin edema, a menos que pueda corregirse la patología subclínica responsable de la hipoproteinemia, la administración intravenosa de Seralbumin-20 debe considerarse estrictamente sintomática o sustentadora (ver la sección Situaciones donde la administración de albúmina no se justifica. La dosis normal diaria de albúmina para los adultos es de 50 a 75 g y para los niños 25 g. Los pacientes con hipoproteinemia severa que continúan perdiendo albúmina pueden requerir cantidades mayores. Como los pacientes hipoproteinémicos tienen por lo general volúmenes sanguíneos aproximadamente normales, la velocidad de la administración de Seralbumin-20 no debe exceder 2 mL por minuto, debido a que una inyección más rápida puede precipitar una sobrecarga circulatoria y edema pulmonar.

Terapia para quemaduras

No se ha establecido un régimen óptimo terapéutico, con relación a la administración de coloides, cristaloides y agua luego de quemaduras extensas. Durante las primeras 24 horas después de sufrir una lesión termal, se inyectan grandes volúmenes de cristaloides para restaurar el volumen agotado de fluido extracelular. Después de 24 horas, puede usarse Seralbumin-20 para mantener la presión osmótica coloide del plasma.

Hipoproteinemia con o sin edema

Durante cirugía mayor, los pacientes pueden perder más de la mitad de su albúmina circulante con las complicaciones concomitantes de déficit oncótico.^{2,4,5} Una situación similar puede suscitarse en pacientes con septicemia o de cuidado intensivo. El tratamiento con Seralbumin-20 puede ser útil en tales casos.

Síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos (ARDS) Este se caracteriza por la deficiente oxigenación ocasionada por el edema intersticial pulmonar que complica al choque y las condiciones posoperatorias. Cuando los síntomas clínicos son los de hipoproteinemia con una sobrecarga del volumen líquido, Seralbumin-20 conjuntamente con un diurético pueden desempeñar un papel en la terapia.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Derivación cardiopulmonar con el relativo pequeño volumen inicial requerido en las bombas modernas, la dilución preoperatoria de la sangre usando albúmina y cristaloides ha demostrado ser segura y bien tolerada. Aunque no se ha definido el límite de seguridad dentro del cual puede rebajarse el hematocrito y la concentración de proteína del plasma, es práctica común el ajustar la albúmina y cristaloides del bombeo inicial para obtener un hematocrito de 20% y una concentración de albúmina en el plasma de 2.5 g por 100 mL en el paciente.

Enfermedad hemolítica neonatal: La administración de Seralbumin-20 puede ser indicada antes de la transfusión de intercambio, para enlazar la bilirrubina libre, disminuyendo por lo tanto el riesgo del kernicterus. Una dosis de 1 g/kg de peso corporal se administra alrededor de 1 hora antes de la transfusión de intercambio. Debe tenerse cuidado en los infantes hipervolémicos

Resuspensión de eritrocitos

Puede requerirse albúmina para evitar hipoproteinemia excesiva, durante ciertos tipos de transfusión de intercambio, o con el uso de grandes volúmenes de eritrocitos previamente congelados o lavados. Alrededor de 25 g de albúmina por litro de eritrocitos es lo usado comúnmente, aun cuando los requisitos en hipoproteinemia pre-existente o afección hepática pueden ser mayores. Seralbumin-20 se agrega a la suspensión isotónica de las células rojas lavadas inmediatamente antes de la transfusión.

Nefrosis aguda

Algunos pacientes pueden no responder a la terapia de esteroides o de Ciclofosfamida. Los esteroides pueden hasta agravar el edema existente. En este caso, un diurético de enlace y 100 mL de Seralbumin-20 repetido diariamente por 7 a 10 días pueden ser útiles para controlar el edema y el paciente puede entonces responder al tratamiento de esteroides.

Diálisis Renal

Aunque no constituye una parte del régimen regular de la diálisis renal, Seralbumin-20 puede ser útil en el tratamiento de choque o hipotensión en estos pacientes. El volumen usual administrado es aproximadamente de 100 mL, teniéndose especial cuidado de evitar la sobrecarga de líquido porque estos pacientes están frecuentemente sobrecargados de líquido y no pueden tolerar volúmenes substanciales de solución salina.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Condición de venta:
Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.5.0.0.N10
Principio activo Albumina Humana (Plasma de proteína Humana)
Forma farmacéutica Solución Inyectable
Concentración: 0.20 g/1mL

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 3052587 (Rev. 05/2019) para el producto de la referencia.

De acuerdo con información allegada del plan de gestión de riesgos-PGR se considera que, los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido.

3.6.11. KOATE® D.V.I. 1000 UI

Expediente : 19900494
Radicado : 20181193614
Fecha : 21/09/2018
Interesado : Grifols Therapeutics LLC

Composición: Cada vial contiene Factor VIII de Coagulación 1000UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución Inyectable

Indicaciones:

Koate-DVI está indicado en tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con: hemofilia clásica (hemofilia A) (deficiencia congénita del factor VIII) Deficiencia adquirida del factor VIII, Hemofilia con anticuerpos contra el factor VIII.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes. Úsese bajo estricta vigilancia médica. Adminístrese con precaución durante el embarazo.

Precauciones y advertencias:

Precauciones Generales

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(t) 2948700
www.invima.gov.co





1. Koate-DVI está destinado para el tratamiento de trastornos hemorrágicos debidos a una deficiencia del factor VIII. Esta deficiencia debe estar comprobada antes de administrar Koate-DVI.
2. Adminístrese el producto dentro de las 3 horas siguiente a la reconstitución. No deberá refrigerarse el producto después de reconstituido.
3. Adminístrese el producto solamente par via intravenosa.
4. Deberá usarse una aguja de filtro antes de administrarse el producto.
5. Koate-DVI contiene niveles de isoaglutininas de grupos sanguíneos no significativas clínicamente, cuando se trata de controlar episodios hemorrágicos menores. Cuando se requieran dosis altas o frecuentes, se deberá vigilar a las pacientes de grupos sanguíneos A, B o AB por medio de hematocrito para signos de anemia progresiva, así como por medio de pruebas directas de Coombs.
6. la administración del producto y el manejo del equipo de Infusión y las agujas deben hacerse con precaución. La punción percutánea con una aguja contaminada con sangre puede transmitir virus infecciosos que incluyen el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (SIDA) y hepatitis. Obténgase atención médica inmediatamente si ocurre una herida.

Coloque las agujas en un recipiente imperforable sellado herméticamente después de un solo uso. Deseche todos los utensilios para la administración incluyendo cualquier remanente del producto Koate-DVI reconstituido según los procedimientos de bioriesgo.

Advertencias

Koate-DVI está elaborado de plasma humano. Los productos elaborados de plasma humano pueden contener agentes infecciosos, tales coma virus, que pueden

causar enfermedades. El riesgo de la transmisión de agentes infecciosos por medio de tales productos se ha reducido investigando la exposición previa de los donantes de plasma a ciertos virus, realizando análisis para detectar si el donante tiene ciertas infecciones víricas en ese momento e inactivando y/o eliminando ciertos virus. A pesar de estas medidas, como este producto es elaborado de sangre humana, puede llevar el riesgo de transmitir agentes infecciosos, como por ejemplo virus, y teóricamente el agente de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ). El médico o el proveedor de atención medica debe reportar a Grifols Therapeutics Inc. [1-800-520-2807) TODAS las infecciones que

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



crea que pueden haberse transmitido por este producto. El médico deberá discutir los riesgos y beneficios de este producto con el paciente, antes de recetar o administrar el producto al paciente.

Las personas que reciben infusiones de productos de sangre o de plasma pueden desarrollar signos y/o síntomas de algunas infecciones víricas, especialmente la hepatitis C. Se enfatiza que la vacunación contra la hepatitis B es esencial para pacientes con hemofilia y se recomienda que esta vacunación se efectúe al nacer o al diagnosticarse esta enfermedad. Se recomienda también la vacunación contra la hepatitis A aquellos pacientes hemofílicos que son seronegativos a la hepatitis A.

Reacciones adversas:

Reacciones alérgicas pueden resultar de la administración de preparaciones de factor antihemofílico (humano). En un total de 1053 infusiones que se llevaron a cabo durante un estudio clínico con Koate-DVI, se observaron 10 reacciones adversas relacionadas con siete infusiones; esto es, una frecuencia de 0.7% infusiones asociadas con reacciones adversas. Todas las reacciones fueron Leves se incluyeron parestesia, visión borrosa, dolor de cabeza, náusea. Dolor abdominal y sensación de nerviosismo.

Interacciones:

No se conocen interacciones de productos que contienen el factor VIII de la coagulación sanguínea humano con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y Administración

Cada frasco de Koate-DVI tiene expresada en la etiqueta el contenido de factor antihemofílico (humano) en unidades internacionales por frasco. El producto reconstituido debe administrarse intravenosamente por inyección directa con jeringa o por infusión por goteo. El producto debe administrarse dentro de las 3 horas siguientes a la reconstitución. Enfoque general al tratamiento y evaluación de la eficacia del tratamiento

Las dosis que se describen a continuación se presentan solamente como una guía general. Se debe enfatizar que la dosis de Koate-DVI requerida para la hemostasis se debe ajustar según las necesidades del paciente, la severidad de la

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



deficiencia, la severidad de la hemorragia, la presencia de inhibidores y el nivel deseado de factor VIII. Frecuentemente es de importancia crítica el seguimiento del curso de la terapia con ensayos del nivel de factor VIII.

El efecto clínico de Koate-DVI es el elemento más importante en la evaluación de la efectividad del tratamiento. Es posible que sea necesario administrar más Koate-DVI del calculado, con el objeto de obtener resultados clínicos satisfactorios. Si con la dosis calculada no se obtienen los niveles esperados de factor VIII, o si no se controla la hemorragia después de la administración de la dosis calculada, se debe sospechar la presencia de un inhibidor circulante en el paciente. Se debe verificar la presencia de este inhibidor y se debe cuantificar su nivel con los análisis de laboratorio adecuados.

Cuando un inhibidor está presente, la dosis requerida del factor antihemofílico (humano) es extremadamente variable y solamente puede determinarse con la respuesta clínica. Algunos pacientes con bajos títulos de inhibidores (10 Unidades Bethesda), pueden ser tratados con éxito usando factor VIII sin que haya como resultado un aumento anamnóstico en el título del inhibidor. (12) Se deben evaluar los niveles de factor VIII y la respuesta clínica al tratamiento para asegurar la obtención de una respuesta adecuada. En aquellos pacientes que presenten altos títulos de inhibidores puede ser necesario el uso de productos alternativos para el tratamiento, tales como los concentrados de complejo factor IX, el factor antihemofílico (porcino) o el complejo coagulante anti-inhibidor. Terapia de tolerancia inmune usando dosis repetidas de concentrados de factor VIII administradas frecuentemente en un programa predeterminado puede resultar en la erradicación del inhibidor del factor VIII. En los regímenes con más éxito se han empleado dosis altas de factor VIII administrado por lo menos una vez al día, pero ningún solo régimen de dosificación ha sido aceptado universalmente como el más eficaz. También es aconsejable consultar con un experto en hemofilia que tenga experiencia con el manejo de regímenes de tolerancia inmune.

Calculo de la dosis

La elevación en vivo del nivel del factor VIII (porcentaje de lo normal) se puede calcular multiplicando la dosis de factor antihemofílico (humano) por kilogramo de peso corporal (UI/kg) por 2%. Este método cálculo se basa en las hallazgos clínicos de Abildgaard y colaboradores.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 08942291 (Rev. Abril 2013) allegado mediante radicado No. 20181193614

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

La Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de los laboratorios de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías, Productos Biológicos y Físicoquímicos los cuales serán especificados en el acto administrativo

Revisada la versión 1,3 del PGR de KOATE® D.V.I 250 UI por tratarse de una renovación, se solicita allegar el programa de farmacovigilancia del titular del registro sanitario, donde se encuentre descrita la metodología necesaria para la captura y evaluación los eventos adversos notificados, teniendo en cuenta que como plan de farmacovigilancia descrito en el PGR, proponen actividades de farmacovigilancia de rutina.

3.7 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.7.1 OXIBUTININO

Solicitud: La Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud del Ministerio de Salud y Protección Social solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto acerca de la indicación del medicamento Oxibutinino, ya que se encuentra en el listado UNIRS del Ministerio para la indicación de tratamiento en paciente pediátricos

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en incontinencia urinaria por contracciones no inhibidas, pero en el registro sanitario no aparece la contraindicación para este grupo etario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora no tiene elementos que le permitan conceptuar sobre el beneficio/riesgo en la indicación: incontinencia urinaria (vejiga hiperreactiva) en población pediátrica. La Sala tiene conocimiento del uso fuera de etiqueta de Oxibutinino en la señalada indicación en pediatría, sin embargo, a la luz del estado del arte, la Sala no tiene elementos de juicio que permita evaluar el real balance riesgo/beneficio en este grupo etario. Sin embargo, la Sala continuará investigando al respecto a la luz del estado del arte para resolver las inquietudes planteadas. Se recuerda que la resolución 1885/2018 establece el mecanismo para solicitar el estudio de usos no incluidos en el registro sanitario, donde se precisa que se debe allegar la evidencia científica que demuestre eficacia y seguridad para el nuevo uso propuesto

3.7.2. AUTOVACUNAS BACTERIANAS

Radicado: 20191110892 / 20191110887/ 20191110888
Interesado: Ministerio de Salud y Protección Social

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto acerca de los lineamientos para la elaboración de unos productos denominados “autovacunas bacterianas”, así como su seguridad y eficacia, los cuales a la fecha no se encuentran en la regulación para medicamentos, incluidos los medicamentos biológicos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el producto farmacéutico de la referencia podría ser considerado magistral. Sin embargo, dado que el producto corresponde a un biológico para uso como vacuna, la Sala concuerda con el Ministerio de Salud y Protección Social en lo referente a que en la actualidad no hay normativa específica para este tipo de productos. Por lo tanto, se requiere normativa específica igual que para terapias avanzadas.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Por otro lado, la Sala llama la atención que un producto magistral corresponde a una preparación elaborada para un paciente específico y no un producto de fabricación en línea, como se interpreta que son los productos que originan la consulta.

Por lo anterior la Sala considera que, dado el origen del producto y las implicaciones de seguridad, deberán ser evaluados como medicamentos biológicos.

3.7.3. NUSINERSEN-SPINRAZA®

Radicado : 20191111134
Fecha : 12/06/2019

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto frente a la evaluación de la evidencia disponible del medicamento Nusinersen-Spinraza® con el fin de considerar su postulación a la inclusión en la Lista UNIRS, tratamiento para la Atrofia Muscular Espinal (enfermedad huérfana).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, 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.

3.7.4. TOXINA DE Clostridium botulinum TIPO A

Radicado : 20191120461
Fecha : 26/06/2019

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto frente a los hechos que motivaron a conceptuar el llamado a revisión de oficio a los productos con principio activo TOXINA DE Clostridium botulinum TIPO A, respecto a la indicación “alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica”.



CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que los motivos están expuestos en el concepto del Acta No. 05 DE 2019 SEMNNIMB, numeral 3.8.1.

Adicionalmente, la sala remite al concepto de la presente Acta numeral 3.6.5 en el cual se precisa la indicación así:

- Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica severa que no ha respondido a la terapia convencional.

3.7.5 SUERO ANTIOFÍDICO ANTICORAL LIOFILIZADO

Solicitud: El Grupo Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto frente a la pertinencia de evaluar el medicamento suero antiofídico anticoral liofilizado, dado que el Decreto No. 0481 de 2004 por el cual se dictan normas tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país en su artículo 3o indica que “en todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas”. Adicionalmente, en la información allegada por el Laboratorio para la autorización del antiveneno, en las artes registran las indicaciones del medicamento como sigue “Se indica en la mordedura de serpientes del género *Micrurus* (corales), de las especies Colombianas *Micrurus surinamensis* por inmunidad cruzada cubre las especies *Micrurus dumerilli*, *Micrurus medemi*, *Micrurus mipartitus* y *Micrurus spixii*; mientras que en actas y norma farmacológica se encuentra “Se indica en la mordedura de serpientes del genero *Micrurus*(corales), de las especies colombianas *M. surinamensis*, *M. spixii* y *M. lemniscatus*”.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que en la Norma Farmacológica 18.1.2.0.N10, se encuentra aprobado el suero anticoral el cual corresponde a la familia *Elapidae* (corales), genero *Micrurus* especies *Surinamensis*, *Spixii* y *Lemniscatus*. Para la solicitud actual que incluye nuevas especies *Medemi*, *Dumerilli*, *Mipartitus* debe

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



enviar mediante una solicitud de evaluación farmacológica evidencia de la eficacia y seguridad.

Adicionalmente, la Sala aclara que las especies de *Micrurus* incluidas en la indicación con que fue autorizada la inclusión en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles Acta No. 11 de 2014 Primera Parte corresponden con las especies colombianas *M. surinamensis*, *M. spixii* y *M. lemniscatus*. Para incluir otras especies en el Listado deben surtir el proceso de evaluación farmacológica y su respectiva inclusión en normas farmacológicas.

3.7.6. SPRAVATO

Expediente : 20154649
Radicado : 20191079957
Fecha : 30/04/2019

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del Acta No 02 de 2019 numeral 3.1.1.1, en el sentido de indicar en cuál de las excepciones previstas en el parágrafo del artículo primero del Decreto 2085 de 2002 se fundamenta la negativa de protección de la información no divulgada 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 ratifica el concepto del Acta No 02 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.1., por cuanto son cambios menores en la estructura de la molécula correspondiente a una isomerización. Lo anterior de acuerdo a lo establecido en el literal b del artículo 4 del Decreto 2085 de 2002.

3.7.7. REPLAGAL®

Expediente : 20020941
Radicado : 20191088434
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora re-considerar el concepto emitido en Acta No. 18 de 2018 numeral 3.1.1.5, relativo a la medida de llamado a Revisión de oficio, por cambio de indicación del principio activo Agalsidas Alfa.

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

3.8. ACLARACIONES

3.8.1 XULTOPHY® SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN

Expediente : 20090556

Radicado : 20181091382 / 20181241609 / 20191110970

Composición: Cada mL de solución para inyección contiene 100UI de Insulina Degludec

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto del Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.4, en el sentido de que se pronuncie frente a las nuevas precauciones y advertencias y reacciones adversas del producto de la referencia.

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

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de uso

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Xultophy® no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Hipoglucemia

Se puede presentar hipoglucemia si la dosis de Xultophy® es superior a la requerida. La omisión de una comida o un ejercicio físico extenuante no planificado puede inducir hipoglucemia. En combinación con sulfonilurea, el riesgo de hipoglucemia puede reducirse mediante una disminución en la dosis de sulfonilurea.

Las enfermedades concomitantes renales, hepáticas o que afectan las glándulas suprarrenales, pituitaria o tiroidea pueden requerir un cambio en la dosis Xultophy®. Los pacientes cuyo control glucémico mejora sustancialmente (p.ej. por medio de una terapia intensiva) pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia y se les debe advertir al respecto. Los síntomas habituales de advertencia pueden desaparecer en los pacientes con diabetes prolongada. Al igual que todos los productos con un componente de insulina basal, el efecto prolongado de Xultophy® puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.

Hiper glucemia

Una dosis inadecuada y/o la interrupción del tratamiento antidiabético pueden inducir hiper glucemia y potencialmente coma cetoacidótico. En caso de que se interrumpa el tratamiento con Xultophy®, asegúrese de seguir las instrucciones para el inicio de un tratamiento antidiabético alternativo. Adicionalmente, las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones, pueden inducir hiper glucemia y por lo tanto provocar un aumento en la necesidad de tratamiento antidiabético. Normalmente, los primeros síntomas de hiper glucemia se desarrollan gradualmente durante un periodo de horas o días. Pueden incluir sed, aumento de la frecuencia de micción, náusea, vómito, somnolencia, resequedad, enrojecimiento de la piel, resequedad en la boca y pérdida de apetito al igual que olor a acetona en el aliento. Se debe considerar la administración de una insulina de acción rápida en situaciones de hiper glucemia severa. Los eventos hiper glucémicos no tratados eventualmente inducen coma hiperosmolar/cetoacidosis diabética, las cuales son potencialmente fatales.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Combinación de tiazolidinedionas e insulinas

Se han reportado casos de insuficiencia cardíaca cuando fueron utilizadas tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca.

Esto debe ser tenido en cuenta si se está considerando tratamiento combinado de tiazolidinedionas y Xultophy®. Si se utiliza esta combinación, los pacientes deben ser observados por signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, aumento de peso y edema. Se deben suspender las tiazolidinedionas si se presenta deterioro de los síntomas cardíacos.

Trastornos Oculares

La intensificación de la terapia con insulina, un componente de Xultophy®, con una abrupta mejoría del control glucémico puede estar asociada a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que una mejoría a largo plazo del control glucémico disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Formación de anticuerpos

La administración de Xultophy® puede causar la formación de anticuerpos contra insulina degludec y /o

liraglutida. En raros casos, la presencia de dichos anticuerpos puede necesitar de un ajuste de la dosis de

Xultophy® para corregir la tendencia a la hiperglucemia o a la hipoglucemia. Muy pocos pacientes desarrollaron anticuerpos específicos contra insulina degludec, anticuerpos con reactividad cruzada contra la insulina humana o anticuerpos contra liraglutida después del tratamiento con Xultophy®. La formación de anticuerpos no ha sido asociada con una disminución en la eficacia de Xultophy®.

Pancreatitis aguda

Se han observado casos de pancreatitis aguda con el uso de agonistas de los receptores de GLP-1. Deberá informarse a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe suspender la administración de Xultophy®; en caso de que se confirme la presencia de pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con Xultophy®. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, la

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



elevación en los niveles de enzimas pancreáticas por sí sola no es un factor predictivo de pancreatitis aguda.

Eventos adversos tiroideos:

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, un componente de xultophy®, en particular en pacientes con enfermedad tiroidea pre-existente; por lo tanto, xultophy® debe ser utilizada con precaución en estos pacientes.

Enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesia diabética

No existe experiencia con Xultophy® en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesia diabética. Por lo tanto Xultophy® no se recomienda en estos pacientes.

Deshidratación

Se han reportado signos y síntomas de deshidratación, incluyendo insuficiencia renal y falla renal aguda, en estudios clínicos con agonistas del receptor de GLP-1, incluyendo liraglutida, un componente de Xultophy®.

Los pacientes tratados con Xultophy® deben ser advertidos de los riesgos potenciales de deshidratación en relación con los efectos gastrointestinales secundarios y de que tomen precauciones para evitar la pérdida de líquidos.

Prevención de errores medicación

Se debe instruir a los pacientes para que verifiquen siempre la etiqueta de la pluma antes de cada inyección a fin de evitar mezclas accidentales entre Xultophy® y otros medicamentos inyectables para la diabetes

Poblaciones no estudiadas

No se ha estudiado el cambio a Xultophy® de dosis de insulina basal de <20 y >50 unidades.

No existe experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de clase IV según la New York Heart Association (NYHA), por lo que Xultophy® no está recomendado para estos pacientes.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas:

Lista tabulada de reacciones adversas

A continuación se indican las reacciones adversas asociadas a Xultophy®, según el sistema de clasificación de órgano y la frecuencia. Las categorías de la frecuencia se definieron como: Muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco comunes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raras ($< 1/10,000$) y desconocidas (no pueden ser estimadas con los datos disponibles).

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1 Reacciones adversas reportadas en estudios controlados fase 3

Sistema órganos y sistemas de MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema inmune	Poco común	Urticaria
	Poco común	Hipersensibilidad
	Desconocida	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy común	Hipoglucemia
	Común	Disminución del apetito
	Poco común	Deshidratación
Trastornos gastrointestinales	Común	Náusea, Diarrea, Vómito, Estreñimiento, Dispepsia, Gastritis, Dolor abdominal, Flatulencia, Reflujo gastroesofágico, Distensión abdominal
	Poco común	Eructos, flatulencia
	Desconocida	Pancreatitis (incluyendo pancreatitis necrotizante)
Trastornos hepatobiliares	Poco común	Colelitiasis
	Poco común	Colecistitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco común	Sarpullido
	Poco común	Prurito
	Rara	Lipodistrofia adquirida
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Común	Reacciones en el sitio de inyección
	Poco común	Fatiga
	Desconocida	Edema periférico (inducido por insulina)
Investigación	Común	Aumento de lipasa
	Común	Aumento de amilasa
	Poco común	Aumento del ritmo cardíaco

Reacciones adversas al medicamento de fuentes de posteriores a la comercialización

No aplica

Descripción de las reacciones adversas esperadas

Hipoglucemia

Puede presentarse hipoglucemia si la dosis de Xultophy® es superior a la necesaria. Una hipoglucemia grave puede llevar a pérdida de la conciencia y/o

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



convulsiones y puede resultar en un deterioro temporal o permanente de la función cerebral e incluso en la muerte. Los síntomas de la hipoglucemia normalmente se presentan de manera súbita. Pueden incluir sudor frío, piel pálida y fría, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio o debilidad inusual, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, apetito excesivo, cambios en la visión, cefalea, náusea y palpitación.

Reacciones alérgicas

Con Xultophy® se registraron reacciones alérgicas (manifestadas con signos y síntomas como urticaria, erupción, prurito y/o inflamación en el rostro). Se registraron pocos casos de reacciones anafilácticas con síntomas adicionales como hipotensión, palpitaciones, disnea y edema durante el uso comercial de liraglutida.

Las reacciones anafilácticas son potencialmente mortales.

Reacciones adversas gastrointestinales

Eventos adversos gastrointestinales incluyendo náusea, diarrea, vómito, constipación, dispepsia, gastritis, dolor abdominal, flatulencia, reflujo gastroesofágico, distensión abdominal y disminución del apetito han sido reportados en pacientes tratados con Xultophy®. Estos eventos adversos gastrointestinales pueden ocurrir con mayor frecuencia al inicio de la terapia con Xultophy® y normalmente disminuyen dentro de los pocos días o semanas de tratamiento continuo.

Reacciones en el sitio de inyección

Se han reportado reacciones en el sitio de inyección (incluyendo hematoma, dolor, hemorragia, eritema, nódulos, inflamación, decoloración, prurito, calor y masas en el sitio de inyección) en pacientes tratados con Xultophy®. Estas reacciones por lo general fueron leves y transitorias y normalmente desaparecen durante el tratamiento continuo.

Lipodistrofia

Puede presentarse lipodistrofia (incluyendo lipohipertrofia, lipoatrofia) en el sitio de inyección. Una continua rotación del sitio de inyección dentro del área particular de la inyección puede ayudar a reducir el riesgo de desarrollar estas reacciones.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aumento del ritmo cardíaco

Se ha observado un aumento del ritmo cardíaco desde el valor de referencia de hasta 2 a 3 pulsos más por minuto en los estudios clínicos con Xultophy®. En el estudio LEADER, no se observó ningún impacto clínico a largo plazo en el riesgo de eventos cardiovasculares con liraglutida (un componente de Xultophy®) causado por el aumento en la frecuencia cardíaca.

3.8.2. BRYXTA® POLVO ESTÉRIL PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20138178

Radicado : 2017182029 / 20181158565 / 20181249427

Composición:

Cada vial contiene Bevacizumab en polvo estéril para reconstituir a solución inyectable para uso intravenoso en concentración de 25 mg/mL.

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aclaración del concepto emitido en el Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.2.3, respecto a identificar los aspectos de comparabilidad específicos a los que se refiere el concepto, ya que estos enmarcan aspectos clínicos, no clínicos y de calidad.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora amplía el concepto del Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.2.3., en el sentido de indicar que en cuanto a los aspectos de calidad, en la información de caracterización se logra evidenciar que existe una diferencia en la acumulación de perfiles de glicofomas en el producto, además de una diferencia en la acumulación de formas ácidas, básicas y de formas de diferente tamaño, debido a lo anterior son necesarios estudios de inmunogenicidad en donde se pueda comprobar que estas diferencias no tienen impacto en la seguridad y eficacia del producto.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.8.3. **AMGEVITA®**

Expediente : 20149227

Radicado : 20181160644 / 20181251969

Composición:

Cada mL contiene 50mg de Adalimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2019 numeral 3.2.4 SEMNNIMB, en el sentido de corregir el texto de las Indicaciones; siendo lo correcto:

Indicaciones:

Adultos:

Artritis reumatoide: indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME.

Artritis psoriásica: Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriásica.

Espondilitis anquilosante.

Espondiloartritis axial no radiográfica: (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de ea). Está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir aines.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Psoriasis: está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis crónica en placa, de moderada a severa, que no han respondido a terapia sistémica o fototerapia.

Enfermedad de crohn: en pacientes con enfermedad de crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de crohn moderada a severa ileocolónica. Induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de crohn moderada a severa, **AMGEVITA** reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de crohn.

Colitis ulcerativa: está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes Adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-mp) o azatioprina (aza), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Pediatría:

Artritis idiopática juvenil - artritis idiopática juvenil poliarticular: está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (pjia, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Crohn pediátrico: está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en placa en pediatría: **AMGEVITA** está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.8.4. SYMBICORT® TURBUHALER® 160/4.5 µg/Dosis

Expediente : 19918906

Radicado : 20181241621 / 20191093345 / 20191108141

Composición:

Cada dosis contiene 160 µg Budesonida micronizada + 4.5 µg de fumarato de formoterol dihidratado.

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aclaración del concepto emitido en el Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB numeral 3.4.1.1, respecto a:

- Aclarar si con base en la justificación provista en el radicado No. 20181241621 de 23 de Noviembre de 2018, podemos entender que la comisión revisora está de acuerdo con la eliminación del texto del Acta No. 02 de 2017, numeral 3.6.7 de la sección de interacciones, dado que no hubo un pronunciamiento al respecto.
- Aclarar si el requerimiento incluido en el acto administrativo (Auto No. 2019005548 de 16 de Mayo, Anexo 5) que solicitó incluir el texto del Acta No. 02 de 2017, numeral 3.6.7 en la sección de advertencias y precauciones es procedente para el producto Symbicort® Turbuhaler® 160/4.5 µg/Dosis (Budesonida / Fumarato de formoterol) dado que dicho llamado a revisión de oficio fue omitido específicamente para los productos que contenían cobicistat y ritonavir.
- En caso que proceda la inclusión de dicho texto, por favor aclarar si este texto debe ser incluido en la sección de interacciones o en precauciones y advertencias.

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

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.8.5. GALAFOLD® 123 MG CÁPSULAS

Expediente : 20152309

Radicado : 20181205287 / 20191113378

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aclaración del concepto emitido en el Acta No. 18 de 2018 SEMNNIMB numeral 3.1.1.5, en el sentido de:

Considerar la información expuesta en la correspondencia enviada y se emita un pronunciamiento respecto al párrafo 2 de la indicación recomendada en el Acta No. 18 de 2018 SEMNNIMB numeral 3.1.1.5 en cuanto a “Dada la información disponible sobre la patología, el curso natural de la enfermedad y el estadio de la enfermedad en donde se puede obtener beneficios de los tratamientos disponibles, la Sala recomienda llamar a revisión de oficio a los productos que contengan como principio activo agalsidasa alfa y agalsidasa beta para que la indicación sea la siguiente “tratamiento de pacientes con la enfermedad de Fabry con signos iniciales de afectación renal, cardíaca o cerebral pero con una tasa de filtración glomerular (TFG) estimada igual o superior a 30 ml/min/1,73 m²”. El interesado solicita no ser incluidos al llamado a revisión de oficio de acuerdo al Acta No. 18 de 2018 SEMNNIMB numeral 3.1.1.5, y de ser posibles generar una diferenciación igualmente frente a Replagal, haciendo énfasis que “son la única terapia con estudios tipo ECA (Fase IV) que evalúa desenlaces duros y que cuenta con aprobación completa por parte de la FDA y EMA.

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

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.9. PRODUCTO NUEVO

3.9.1. NEVIOT

Expediente : 20147754
Radicado : 20181138624 / 20181244674 / 20191088608
Fecha : 13/05/2019
Interesado : Procaps S.A

Composición:
Cada mL contiene 100mg de Cannabidiol [cristales puros, 98%]

Forma farmacéutica:
Solución Oral

Indicaciones:
Tratamiento adyuvante de las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) y el síndrome de Dravet (SD) en pacientes de 2 o más años de edad que no han respondido a combinaciones convencionales de terapias anticonvulsivas quienes persisten con 2 o más episodios convulsivos por semana. Los diagnósticos deben ser confirmados por el especialista.

Contraindicaciones:
Está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al cannabidiol o cualquiera de los ingredientes en el producto.
Niños menores de 2 años.

Precauciones y advertencias:
Lesión hepatocelular

Neviot causa elevaciones relacionadas con la dosis de las transaminasas del hígado (alanina aminotransferasa [ALT] y / o aspartato aminotransferasa [AST]).

Factores de riesgo para la elevación de la transaminasa
Valproato concomitante y Clobazam

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La mayoría de las elevaciones de ALT se producen en pacientes que tomaron valproato y clobazam concomitante. Considere la interrupción o el ajuste de la dosis de valproato o clobazam si se producen elevaciones de enzimas hepáticas.

Dosis

Las elevaciones de las transaminasas están relacionadas con la dosis. En general, se notificaron elevaciones de ALT superiores a 3 veces el ULN en el 17% de los pacientes que tomaron Neviot 20 mg / kg / día en comparación con el 1% en pacientes que tomaron Neviot 10 mg / kg / día.

Elevaciones basales de transaminasas

Los pacientes con niveles basales de transaminasas por encima del LNN presentaron tasas más elevadas de aumento de las transaminasas cuando tomaban cannabidiol. En ensayos controlados en pacientes que tomaron 20 mg / kg / día de cannabidiol, la frecuencia de elevaciones de ALT emergentes del tratamiento más de 3 veces el ULN fue del 30% cuando la ALT estaba por encima del ULN al inicio del estudio, en comparación a 12% cuando la ALT estaba dentro del rango normal al inicio del estudio. Ningún paciente que tomó 10 mg / kg / día de cannabidiol experimentó elevaciones de ALT superiores a 3 veces el ULN cuando el ALT estaba por encima del ULN al inicio del estudio, en comparación con el 2% de los pacientes en los que el ALT estaba dentro del rango normal al inicio.

Monitoreo

En general, las elevaciones de las transaminasas de más de 3 veces el ULN en presencia de bilirrubina elevada sin una explicación alternativa son un predictor importante de lesión hepática grave. La identificación temprana de enzimas hepáticas elevadas puede disminuir el riesgo de un resultado grave. Los pacientes con niveles de transaminasas basales elevados por encima de 3 veces el ULN, acompañados por elevaciones en la bilirrubina por encima de 2 veces el ULN, deben evaluarse antes de iniciar el tratamiento con Neviot.

Antes de comenzar el tratamiento con Neviot, deben evaluarse las transaminasas séricas (ALT y AST) y los niveles totales de bilirrubina. Las transaminasas séricas y los niveles totales de bilirrubina deben obtenerse al 1, 3 y 6 meses después del inicio del tratamiento con Neviot, y posteriormente periódicamente o según esté clínicamente indicado. Las transaminasas séricas y los niveles totales de bilirrubina también deben evaluarse durante el 1 mes después de los cambios en la dosis de Neviot y la adición o los cambios en los medicamentos que se sabe afectan el hígado.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Considerar un monitoreo más frecuente de las transaminasas séricas y la bilirrubina en pacientes que toman valproato o que tienen enzimas hepáticas elevadas al inicio del estudio.

Si un paciente desarrolla signos o síntomas clínicos que sugieren una disfunción hepática (p. Ej., Náuseas, vómitos, dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, fatiga, anorexia o ictericia u orina oscura), mida rápidamente las transaminasas séricas y la bilirrubina total y modifique o interrumpa tratamiento con Neviot, según corresponda.

Suspenda Neviot en cualquier paciente con elevaciones de los niveles de transaminasas superiores a 3 veces los niveles de ULN y de bilirrubina superiores a 2 veces los valores de ULN. Los pacientes con elevaciones de transaminasas sostenidas de más de 5 veces el ULN también deben interrumpir el tratamiento.

Los pacientes con elevaciones prolongadas de transaminasas séricas deben ser evaluados por otras posibles causas.

Considere el ajuste de la dosis de cualquier medicamento coadministrado que se sepa que afecta al hígado (por ejemplo, valproato y clobazam).

Somnolencia y sedación

Neviot puede causar somnolencia y sedación. Otros depresores del SNC, incluido el alcohol, podrían potenciar la somnolencia y el efecto sedante de Neviot. Los prescriptores deben monitorear a los pacientes para detectar somnolencia y sedación y deben recomendar a los pacientes que no conduzcan u operen maquinaria hasta que hayan adquirido suficiente experiencia en Neviot para evaluar si esto afecta su capacidad para conducir o manejar maquinaria.

Comportamiento e ideación suicida

Los medicamentos antiepilépticos (AED), incluido Neviot, aumentan el riesgo de pensamientos o conductas suicidas en pacientes que toman estos medicamentos para cualquier indicación. Los pacientes tratados con un AED por cualquier indicación deben ser monitoreados para detectar la aparición o el empeoramiento de la depresión, los pensamientos o comportamientos suicidas o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento.

Los análisis agrupados de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (monoterapia y terapia complementaria) de 11 AED diferentes mostraron que los pacientes asignados al azar a uno de los AED tenían aproximadamente el doble de

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



riesgo (riesgo relativo ajustado 1.8, IC 95%: 1.2, 2.7) de suicidio Pensamiento o comportamiento comparado con pacientes aleatorizados a placebo. En estos ensayos, que tuvieron una duración media de tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de comportamiento suicida o ideación entre 27863 pacientes tratados con AED fue del 0,43%, en comparación con el 0,24% entre los 16029 pacientes tratados con placebo, lo que representa un aumento de aproximadamente uno Caso de pensamiento o comportamiento suicida por cada 530 pacientes tratados. Hubo cuatro suicidios en pacientes tratados con fármacos en los ensayos y ninguno en pacientes tratados con placebo, pero el número es demasiado pequeño para permitir cualquier conclusión sobre el efecto del fármaco sobre el suicidio.

El aumento del riesgo de pensamientos o conductas suicidas con AED se observó tan pronto como una semana después de comenzar el tratamiento farmacológico con AED y persistió durante la duración del tratamiento evaluado. Debido a que la mayoría de los ensayos incluidos en el análisis no se extendieron más allá de las 24 semanas, no se pudo evaluar el riesgo de pensamientos o conductas suicidas más allá de las 24 semanas.

El riesgo de pensamientos o conductas suicidas fue generalmente consistente entre los medicamentos en los datos analizados. El hallazgo de un mayor riesgo con FAE de diversos mecanismos de acción y en un rango de indicaciones sugiere que el riesgo se aplica a todos los DEA utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente según la edad (5 a 100 años) en los ensayos clínicos analizados. La Tabla 1 muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todos los AED evaluados.

El riesgo relativo de pensamientos o conductas suicidas fue mayor en los ensayos clínicos en pacientes con epilepsia que en los ensayos clínicos en pacientes con trastornos psiquiátricos u otras afecciones, pero las diferencias de riesgo absolutas fueron similares para las indicaciones de epilepsia y psiquiátrica.

Cualquier médico que considere prescribir Neviot o cualquier otro AED debe equilibrar el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con el riesgo de enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se prescriben AED están asociadas con la morbilidad y la mortalidad y un mayor riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. En caso de que surjan pensamientos y comportamientos suicidas durante el tratamiento, considere si la aparición de estos síntomas en un paciente determinado puede estar relacionada con la enfermedad que se está tratando.

Reacciones de hipersensibilidad

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neviot puede causar reacciones de hipersensibilidad. Si un paciente desarrolla reacciones de hipersensibilidad después del tratamiento con Neviot, debe suspenderse el medicamento. Neviot está contraindicado en pacientes con una reacción de hipersensibilidad previa al cannabidiol o a cualquiera de los ingredientes del producto.

Retiro de medicamentos antiepilépticos (AED)

Al igual que con la mayoría de los fármacos antiepilépticos, Neviot generalmente debe retirarse gradualmente debido al riesgo de un aumento en la frecuencia de las crisis y el estado epiléptico. Pero si se necesita un retiro debido a un evento adverso grave, se puede considerar una interrupción rápida.

Embarazo

Resumen de riesgos

No hay datos adecuados sobre los riesgos de desarrollo asociados con el uso de CDB en mujeres embarazadas. La administración de cannabidiol a animales preñados produjo evidencia de toxicidad en el desarrollo (aumento de la mortalidad embrionofetal en ratas y disminución del peso corporal fetal en conejos; disminución del crecimiento, retraso de la maduración sexual, cambios neuroconductuales a largo plazo y efectos adversos sobre el sistema reproductivo en crías de ratas) Exposiciones plasmáticas maternas similares a (conejo) o mayores que (rata) que en humanos en dosis terapéuticas (ver Datos en animales). En la población general de EE. UU., El riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4% y del 15 al 20%, respectivamente. Se desconocen los riesgos de fondo de defectos de nacimiento importantes y aborto involuntario para las poblaciones indicadas.

Datos

Datos de animales

La administración oral de cannabidiol (0, 75, 150 o 250 mg / kg / día) a ratas preñadas durante todo el período de organogénesis dio como resultado la mortalidad embrionofetal a la dosis más alta probada. No hubo otros efectos maternos o de desarrollo relacionados con las drogas. La dosis máxima sin efecto para la toxicidad embrionofetal en ratas se asoció con exposiciones a plasma materno de cannabidiol (AUC) aproximadamente 16 veces más que en humanos con la dosis recomendada en humanos (RHD) de 20 mg / kg / día.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración oral de cannabidiol (0, 50, 80 o 125 mg / kg / día) a conejos embarazadas durante la organogénesis produjo una disminución de los pesos corporales fetales y mayores variaciones estructurales fetales a la dosis más alta probada, que también se asoció con toxicidad materna. La exposición al cannabidiol en plasma materno a nivel sin efectos para la toxicidad del desarrollo embriofetal en conejos fue menor que en los humanos en el RHD.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de cannabidiol o sus metabolitos en la leche materna, los efectos en el lactante amamantado o los efectos en la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de tener CDB y cualquier posible efecto adverso sobre el lactante amamantado por el CDB o por la afección materna subyacente.

Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de la CDB para el tratamiento de las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut o el síndrome de Dravet se han establecido en pacientes de 2 años de edad y mayores.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la CDB en pacientes pediátricos menores de 2 años.

Datos de animales juveniles

Administración de cannabidiol (dosis subcutáneas de 0 o 15 mg / kg en los Días Postnatales (PND) 4-6 seguido de administración oral de 0, 100, 150 o 250 mg / kg en las PND 7-77) a ratas juveniles durante 10 semanas dio como resultado un aumento del peso corporal, la maduración sexual masculina, los efectos euroconductuales (disminución de la actividad locomotora y la habituación del sobresalto auditivo), aumento de la densidad mineral ósea y vacuolación de hepatocitos hepáticos. No se estableció una dosis sin efecto. La dosis más baja que causó toxicidad en el desarrollo en ratas juveniles (15 sc / 100 po mg / kg) se asoció con la exposición al cannabidiol aproximadamente 30 veces más que en humanos con la dosis recomendada de 20 mg / kg / día.

Uso geriátrico

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los ensayos clínicos de CBD en el tratamiento de LGS y DS no incluyeron pacientes mayores de 55 años para determinar si respondieron o no de pacientes más jóvenes. En general, la selección de dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, generalmente a partir del límite inferior del rango de dosificación, lo que refleja la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de la enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico.

Insuficiencia hepática

Debido a un aumento en la exposición al CBD, los ajustes de dosis son necesarios en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. La CBD no requiere ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.

Abuso de drogas y dependencia

Sustancia controlada

Abuso

Los estudios relacionados con el abuso en animales muestran que el cannabidiol no produce respuestas conductuales similares a las de los cannabinoides, incluida la generalización del delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) en un estudio de discriminación de drogas. El cannabidiol tampoco produce la autoadministración animal, lo que sugiere que no produce efectos gratificantes. En un estudio de abuso humano, la administración aguda de cannabidiol a usuarios de drogas recreativas, adultos no dependientes a dosis terapéuticas y supra terapéuticas de 750, 1500 y 4500 mg en estado de ayuno (equivalente respectivamente a 10, 20 y 60 mg / kg en un adulto de 75 kg) produjo respuestas sobre medidas subjetivas positivas, tales como “droga me gusta” y “tomo droga de nuevo” que estaban dentro del rango aceptable de placebo. En contraste, 10 y 30 mg de dronabinol (THC sintético, Lista III) y 2 mg de alprazolam (Lista IV) produjeron grandes aumentos en las medidas subjetivas positivas en comparación con el placebo que fueron estadísticamente significativamente mayores que las producidas por el cannabidiol. En otros estudios clínicos de Fase 1 realizados con cannabidiol, no hubo informes de eventos adversos relacionados con el abuso.

Dependencia

En un estudio de dependencia física en humanos, la administración de cannabidiol 1500 mg / día (750 mg dos veces al día) a adultos durante 28 días no produjo signos ni síntomas de abstinencia durante un período de 6 semanas después de la interrupción del fármaco. Esto sugiere que el cannabidiol no produce dependencia física.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas:

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

En ensayos controlados y no controlados en pacientes con LGS y DS, 689 pacientes fueron tratados con CDB, incluidos 533 pacientes tratados durante más de 6 meses y 391 pacientes tratados durante más de 1 año. En un programa de acceso ampliado y otros programas de uso compasivo, 161 pacientes con SD y LGS fueron tratados con CDB, incluidos 109 pacientes tratados durante más de 6 meses, 91 pacientes tratados durante más de 1 año y 50 pacientes tratados durante más de 2 años .

En ensayos controlados con placebo de pacientes con LGS o DS (incluye los Estudios 1, 2, 3 y un estudio controlado de Fase 2 en DS), 323 pacientes recibieron CBD. Las reacciones adversas se presentan a continuación; La duración del tratamiento en estos ensayos fue de hasta 14 semanas. Aproximadamente el 46% de los pacientes eran mujeres, el 83% eran caucásicos y la edad media era de 14 años (rango de 2 a 48 años). Todos los pacientes estaban tomando otros AEDs.

En ensayos controlados, la tasa de interrupción como resultado de cualquier reacción adversa fue del 2,7% para los pacientes que tomaron CDB 10 mg / kg / día, del 11,8% para los pacientes que tomaron CDB 20 mg / kg / día y del 1,3% para los pacientes que recibieron placebo. La causa más frecuente de interrupciones fue la elevación de las transaminasas.

La interrupción de la elevación de las transaminasas se produjo con una incidencia del 1,3% en pacientes que tomaban CDB 10 mg / kg / día, 5,9% en pacientes que tomaban CDB 20 mg / kg / día y 0,4% en pacientes que recibían placebo.

La somnolencia, la sedación y el letargo llevaron a la interrupción del tratamiento en el 3% de los pacientes que tomaron CBD 20 mg / kg / día en comparación con el 0% de los pacientes que tomaron CBD 10 mg / kg / día o con placebo.

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en pacientes tratados con CDB (incidencia de al menos el 10% y mayor que el placebo) fueron somnolencia; disminución del apetito; Diarrea; elevaciones de transaminasas; fatiga, malestar y astenia; erupción; insomnio, trastorno del sueño y mala calidad del sueño; e infecciones.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

Efecto de otras drogas en el CBD

Los inhibidores moderados o fuertes de CYP3A4 o CYP2C19

CBD se metaboliza por CYP3A4 y CYP2C19. Por lo tanto, la administración conjunta con un inhibidor moderado o fuerte de CYP3A4 o CYP2C19 aumentará las concentraciones plasmáticas de cannabidiol, lo que puede resultar en un mayor riesgo de reacciones adversas. Considere una reducción en la dosis de CBD cuando se administra conjuntamente con un inhibidor moderado o fuerte de CYP3A4 o CYP2C19.

Inductores fuertes CYP3A4 o CYP2C19

La administración conjunta con un inductor fuerte de CYP3A4 o CYP2C19 disminuirá las concentraciones plasmáticas de cannabidiol, lo que puede disminuir la eficacia de la CBD.

Considere un aumento en la dosis de CBD (basado en la respuesta clínica y la tolerabilidad) cuando se coadministra con un inductor CYP3A4 o CYP2C19 fuerte.

Efecto de Cannabidiol sobre otras drogas

Sustratos UGT1A9, UGT2B7, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19

Los datos in vitro predicen las interacciones farmacológicas con los sustratos del CYP1A2 (p. Ej., Teofilina, cafeína), los sustratos del CYP2B6 (p. Ej., Bupropion, efavirenz), la uridina 5 'difosfo glucuronosiltransferasa 1A9 (UGT1A9). (p. ej., gemfibrozil, lamotrigina, morfina, lorazepam) cuando se administra conjuntamente con CBD. También se predice que la administración conjunta de CBD causa interacciones clínicamente significativas con los sustratos de CYP2C8 y CYP2C9 (por ejemplo, fenitoína). Debido a la posible inhibición de la actividad de la enzima, considere una reducción en la dosis de los sustratos de UGT1A9, UGT2B7, CYP2C8 y CYP2C9, según sea clínicamente adecuado, si se experimentan reacciones adversas cuando se administran concomitantemente con CBD. Debido al potencial tanto para la inducción como para la inhibición de la actividad enzimática, considere ajustar la dosis de los sustratos de CYP1A2 y CYP2B6, según sea clínicamente apropiado.

Sustratos sensibles CYP2C19

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los datos in vivo muestran que la administración conjunta de CBD aumenta las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que se metabolizan (es decir, son sustratos de) CYP2C19 (por ejemplo, diazepam) y puede aumentar el riesgo de reacciones adversas con estos sustratos.

Considere una reducción en la dosis de los sustratos sensibles del CYP2C19, según sea clínicamente apropiado, cuando se administre conjuntamente con CBD.

Clobazam

La administración conjunta de CBD produce un aumento de 3 veces en las concentraciones plasmáticas de N-desmethyloclobazam, el metabolito activo de clobazam (un sustrato de CYP2C19). Esto puede aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con clobazam. Considere una reducción en la dosis de clobazam si se experimentan reacciones adversas con clobazam cuando se administran conjuntamente con CBD.

Uso concomitante de Cannabidiol y Valproato

El uso concomitante de CBD y valproato aumenta la incidencia de elevaciones de enzimas hepáticas. Se debe considerar la interrupción o reducción de la CBD y / o el valproato concomitante. No se dispone de datos suficientes para evaluar el riesgo de administración concomitante de otros fármacos hepatotóxicos y CBD.

Depresores del SNC y alcohol

El uso concomitante de CBD con otros depresores del SNC puede aumentar el riesgo de sedación y somnolencia.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Debido al riesgo de lesión hepatocelular, obtener transaminasas séricas (ALT y AST) y niveles de bilirrubina total en todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento

Debe ser administrado por vía oral.

La dosis inicial es de 2,5 mg / kg dos veces al día (5 mg / kg / día).

Los pacientes que toleran Neviot a 5 mg / kg dos veces al día y requieren una reducción adicional de las convulsiones pueden beneficiarse de un aumento de la dosis hasta una dosis de mantenimiento máxima recomendada de 10 mg / kg dos veces al día (20 mg / kg / día), en incrementos semanales de 2,5 mg / kg dos veces al

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



día (5 mg / kg / día), según lo tolerado. Para los pacientes en los que se justifica una titulación más rápida de 10 mg / kg / día a 20 mg / kg / día, la dosis puede aumentarse con una frecuencia mayor que en días alternos. La administración de la dosis de 20 mg / kg / día resultó en reducciones algo mayores en las tasas de crisis que la dosis de mantenimiento recomendada de 10 mg / kg / día, pero con un aumento en las reacciones adversas.

Instrucciones de Administración

Los alimentos pueden afectar los niveles de Neviot.

Se proporcionará un dispositivo de medición calibrado (ya sea de 5 ml o 1 ml de jeringa oral) y se recomienda medir y administrar con precisión la dosis prescrita.

Una cucharadita o cucharada doméstica no es un dispositivo de medición adecuado.

Deseche cualquier Neviot no utilizado que quede 12 semanas después de abrir la botella por primera vez.

Descontinuación de Neviot

Cuando se suspende Neviot, la dosis debe disminuirse gradualmente. Al igual que con todos los fármacos antiepilépticos, debe evitarse la interrupción brusca cuando sea posible, para minimizar el riesgo de aumento de la frecuencia de las crisis y el estado epiléptico.

Pacientes con insuficiencia hepática

Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) o insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

Puede ser necesario tener una titulación de dosis más lenta en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave que en pacientes sin insuficiencia hepática (consulte la Tabla 2).

Neviot no requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2019016715 con el fin de: Reponer y en

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

consecuencia aprobar la evaluación farmacológica solicitada mediante radicado de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos considera que la argumentación del interesado es adecuada y que se ajusta a la información farmacológica de referencia, por tanto recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia. La Sala le aclara al interesado que cuando se hace alusión a “evidenciar la equivalencia con el producto del cual allega los estudios clínicos soportes”, no está requiriendo estudios de bioequivalencia in vivo, sino demostración de equivalencia analítica, aspecto que será evaluado en la solicitud de registro sanitario.

Composición:

Cada mL contiene 100mg de Cannabidiol [cristales puros, 98%]

Forma farmacéutica:

Solución Oral

Indicaciones:

Tratamiento adyuvante de las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) y el síndrome de Dravet (SD) en pacientes de 2 o más años de edad que no han respondido a combinaciones convencionales de terapias anticonvulsivas quienes persisten con 2 o más episodios convulsivos por semana. Los diagnósticos deben ser confirmados por el especialista.

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al cannabidiol o cualquiera de los ingredientes en el producto.

Niños menores de 2 años.

Precauciones y advertencias:

Lesión hepatocelular

Neviot causa elevaciones relacionadas con la dosis de las transaminasas del hígado (alanina aminotransferasa [ALT] y / o aspartato aminotransferasa [AST]).

Factores de riesgo para la elevación de la transaminasa

Valproato concomitante y Clobazam

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(t) 2948700
www.invima.gov.co





La mayoría de las elevaciones de ALT se producen en pacientes que tomaron valproato y clobazam concomitante. Considere la interrupción o el ajuste de la dosis de valproato o clobazam si se producen elevaciones de enzimas hepáticas.

Dosis

Las elevaciones de las transaminasas están relacionadas con la dosis. En general, se notificaron elevaciones de ALT superiores a 3 veces el ULN en el 17% de los pacientes que tomaron Neviot 20 mg / kg / día en comparación con el 1% en pacientes que tomaron Neviot 10 mg / kg / día.

Elevaciones basales de transaminasas

Los pacientes con niveles basales de transaminasas por encima del LNN presentaron tasas más elevadas de aumento de las transaminasas cuando tomaban cannabidiol. En ensayos controlados en pacientes que tomaron 20 mg / kg / día de cannabidiol, la frecuencia de elevaciones de ALT emergentes del tratamiento más de 3 veces el ULN fue del 30% cuando la ALT estaba por encima del ULN al inicio del estudio, en comparación a 12% cuando la ALT estaba dentro del rango normal al inicio del estudio. Ningún paciente que tomó 10 mg / kg / día de cannabidiol experimentó elevaciones de ALT superiores a 3 veces el ULN cuando el ALT estaba por encima del ULN al inicio del estudio, en comparación con el 2% de los pacientes en los que el ALT estaba dentro del rango normal al inicio.

Monitoreo

En general, las elevaciones de las transaminasas de más de 3 veces el ULN en presencia de bilirrubina elevada sin una explicación alternativa son un predictor importante de lesión hepática grave. La identificación temprana de enzimas hepáticas elevadas puede disminuir el riesgo de un resultado grave. Los pacientes con niveles de transaminasas basales elevados por encima de 3 veces el ULN, acompañados por elevaciones en la bilirrubina por encima de 2 veces el ULN, deben evaluarse antes de iniciar el tratamiento con Neviot.

Antes de comenzar el tratamiento con Neviot, deben evaluarse las transaminasas séricas (ALT y AST) y los niveles totales de bilirrubina. Las transaminasas séricas y los niveles totales de bilirrubina deben obtenerse al 1, 3 y 6 meses después del inicio del tratamiento con Neviot, y posteriormente periódicamente o según esté clínicamente indicado. Las transaminasas séricas

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y los niveles totales de bilirrubina también deben evaluarse durante el 1 mes después de los cambios en la dosis de Neviot y la adición o los cambios en los medicamentos que se sabe afectan el hígado. Considerar un monitoreo más frecuente de las transaminasas séricas y la bilirrubina en pacientes que toman valproato o que tienen enzimas hepáticas elevadas al inicio del estudio.

Si un paciente desarrolla signos o síntomas clínicos que sugieren una disfunción hepática (p. Ej., Náuseas, vómitos, dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, fatiga, anorexia o ictericia u orina oscura), mida rápidamente las transaminasas séricas y la bilirrubina total y modifique o interrumpa tratamiento con Neviot, según corresponda.

Suspenda Neviot en cualquier paciente con elevaciones de los niveles de transaminasas superiores a 3 veces los niveles de ULN y de bilirrubina superiores a 2 veces los valores de ULN. Los pacientes con elevaciones de transaminasas sostenidas de más de 5 veces el ULN también deben interrumpir el tratamiento.

Los pacientes con elevaciones prolongadas de transaminasas séricas deben ser evaluados por otras posibles causas.

Considere el ajuste de la dosis de cualquier medicamento coadministrado que se sepa que afecta al hígado (por ejemplo, valproato y clobazam).

Somnolencia y sedación

Neviot puede causar somnolencia y sedación. Otros depresores del SNC, incluido el alcohol, podrían potenciar la somnolencia y el efecto sedante de Neviot. Los prescriptores deben monitorear a los pacientes para detectar somnolencia y sedación y deben recomendar a los pacientes que no conduzcan u operen maquinaria hasta que hayan adquirido suficiente experiencia en Neviot para evaluar si esto afecta su capacidad para conducir o manejar maquinaria.

Comportamiento e ideación suicida

Los medicamentos antiepilépticos (AED), incluido Neviot, aumentan el riesgo de pensamientos o conductas suicidas en pacientes que toman estos medicamentos para cualquier indicación. Los pacientes tratados con un AED por cualquier indicación deben ser monitoreados para detectar la aparición o el empeoramiento de la depresión, los pensamientos o comportamientos suicidas o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los análisis agrupados de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (monoterapia y terapia complementaria) de 11 AED diferentes mostraron que los pacientes asignados al azar a uno de los AED tenían aproximadamente el doble de riesgo (riesgo relativo ajustado 1.8, IC 95%: 1.2, 2.7) de suicidio Pensamiento o comportamiento comparado con pacientes aleatorizados a placebo. En estos ensayos, que tuvieron una duración media de tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de comportamiento suicida o ideación entre 27863 pacientes tratados con AED fue del 0,43%, en comparación con el 0,24% entre los 16029 pacientes tratados con placebo, lo que representa un aumento de aproximadamente uno Caso de pensamiento o comportamiento suicida por cada 530 pacientes tratados. Hubo cuatro suicidios en pacientes tratados con fármacos en los ensayos y ninguno en pacientes tratados con placebo, pero el número es demasiado pequeño para permitir cualquier conclusión sobre el efecto del fármaco sobre el suicidio.

El aumento del riesgo de pensamientos o conductas suicidas con AED se observó tan pronto como una semana después de comenzar el tratamiento farmacológico con AED y persistió durante la duración del tratamiento evaluado. Debido a que la mayoría de los ensayos incluidos en el análisis no se extendieron más allá de las 24 semanas, no se pudo evaluar el riesgo de pensamientos o conductas suicidas más allá de las 24 semanas.

El riesgo de pensamientos o conductas suicidas fue generalmente consistente entre los medicamentos en los datos analizados. El hallazgo de un mayor riesgo con FAE de diversos mecanismos de acción y en un rango de indicaciones sugiere que el riesgo se aplica a todos los DEA utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente según la edad (5 a 100 años) en los ensayos clínicos analizados. La Tabla muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todos los AED evaluados.

Indication	Placebo Patients with Events Per 1000 Patients	Drug Patients with Events Per 1000 Patients	Relative Risk: Incidence of Events in Drug Patients/Incidence in Placebo Patients	Risk Difference: Additional Drug Patients with Events Per 1000 Patients
Epilepsy	1.0	3.4	3.5	2.4
Psychiatric	5.7	8.5	1.5	2.9
Other	1.0	1.8	1.9	0.9
Total	2.4	4.3	1.8	1.9

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El riesgo relativo de pensamientos o conductas suicidas fue mayor en los ensayos clínicos en pacientes con epilepsia que en los ensayos clínicos en pacientes con trastornos psiquiátricos u otras afecciones, pero las diferencias de riesgo absolutas fueron similares para las indicaciones de epilepsia y psiquiátrica.

Cualquier médico que considere prescribir Neviot o cualquier otro AED debe equilibrar el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con el riesgo de enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se prescriben AED están asociadas con la morbilidad y la mortalidad y un mayor riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. En caso de que surjan pensamientos y comportamientos suicidas durante el tratamiento, considere si la aparición de estos síntomas en un paciente determinado puede estar relacionada con la enfermedad que se está tratando.

Reacciones de hipersensibilidad

Neviot puede causar reacciones de hipersensibilidad. Si un paciente desarrolla reacciones de hipersensibilidad después del tratamiento con Neviot, debe suspenderse el medicamento. Neviot está contraindicado en pacientes con una reacción de hipersensibilidad previa al cannabidiol o a cualquiera de los ingredientes del producto.

Retiro de medicamentos antiepilépticos (AED)

Al igual que con la mayoría de los fármacos antiepilépticos, Neviot generalmente debe retirarse gradualmente debido al riesgo de un aumento en la frecuencia de las crisis y el estado epiléptico. Pero si se necesita un retiro debido a un evento adverso grave, se puede considerar una interrupción rápida.

Embarazo

Resumen de riesgos

No hay datos adecuados sobre los riesgos de desarrollo asociados con el uso de CDB en mujeres embarazadas. La administración de cannabidiol a animales preñados produjo evidencia de toxicidad en el desarrollo (aumento de la mortalidad embriofetal en ratas y disminución del peso corporal fetal en conejos; disminución del crecimiento, retraso de la maduración sexual, cambios neuroconductuales a largo plazo y efectos adversos sobre el sistema reproductivo en crías de ratas) Exposiciones plasmáticas maternas similares a (conejo) o mayores que (rata) que en humanos en dosis terapéuticas (ver Datos en animales). En la población general de EE. UU., El riesgo de fondo estimado



de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4% y del 15 al 20%, respectivamente. Se desconocen los riesgos de fondo de defectos de nacimiento importantes y aborto involuntario para las poblaciones indicadas.

Datos

Datos de animales

La administración oral de cannabidiol (0, 75, 150 o 250 mg / kg / día) a ratas preñadas durante todo el período de organogénesis dio como resultado la mortalidad embriofetal a la dosis más alta probada. No hubo otros efectos maternos o de desarrollo relacionados con las drogas. La dosis máxima sin efecto para la toxicidad embriofetal en ratas se asoció con exposiciones a plasma materno de cannabidiol (AUC) aproximadamente 16 veces más que en humanos con la dosis recomendada en humanos (RHD) de 20 mg / kg / día.

La administración oral de cannabidiol (0, 50, 80 o 125 mg / kg / día) a conejos embarazadas durante la organogénesis produjo una disminución de los pesos corporales fetales y mayores variaciones estructurales fetales a la dosis más alta probada, que también se asoció con toxicidad materna. La exposición al cannabidiol en plasma materno a nivel sin efectos para la toxicidad del desarrollo embriofetal en conejos fue menor que en los humanos en el RHD.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de cannabidiol o sus metabolitos en la leche materna, los efectos en el lactante amamantado o los efectos en la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de tener CDB y cualquier posible efecto adverso sobre el lactante amamantado por el CDB o por la afección materna subyacente.

Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de la CDB para el tratamiento de las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut o el síndrome de Dravet se han establecido en pacientes de 2 años de edad y mayores.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la CDB en pacientes pediátricos menores de 2 años.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Datos de animales juveniles

Administración de cannabidiol (dosis subcutáneas de 0 o 15 mg / kg en los Días Postnatales (PND) 4-6 seguido de administración oral de 0, 100, 150 o 250 mg / kg en las PND 7-77) a ratas juveniles durante 10 semanas dio como resultado un aumento del peso corporal, la maduración sexual masculina, los efectos euroconductuales (disminución de la actividad locomotora y la habituación del sobresalto auditivo), aumento de la densidad mineral ósea y vacuolación de hepatocitos hepáticos. No se estableció una dosis sin efecto. La dosis más baja que causó toxicidad en el desarrollo en ratas juveniles (15 sc / 100 po mg / kg) se asoció con la exposición al cannabidiol aproximadamente 30 veces más que en humanos con la dosis recomendada de 20 mg / kg / día.

Uso geriátrico

Los ensayos clínicos de CBD en el tratamiento de LGS y DS no incluyeron pacientes mayores de 55 años para determinar si respondieron o no de pacientes más jóvenes. En general, la selección de dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, generalmente a partir del límite inferior del rango de dosificación, lo que refleja la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de la enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico.

Insuficiencia hepática

Debido a un aumento en la exposición al CBD, los ajustes de dosis son necesarios en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. La CBD no requiere ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.

Abuso de drogas y dependencia

Sustancia controlada

Abuso

Los estudios relacionados con el abuso en animales muestran que el cannabidiol no produce respuestas conductuales similares a las de los cannabinoides, incluida la generalización del delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) en un estudio de discriminación de drogas. El cannabidiol tampoco produce la autoadministración animal, lo que sugiere que no produce efectos gratificantes. En un estudio de abuso humano, la administración aguda de cannabidiol a usuarios de drogas recreativas, adultos no dependientes a dosis terapéuticas y

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



supra terapéuticas de 750, 1500 y 4500 mg en estado de ayuno (equivalente respectivamente a 10, 20 y 60 mg / kg en un adulto de 75 kg) produjo respuestas sobre medidas subjetivas positivas, tales como “droga me gusta” y “tomo droga de nuevo” que estaban dentro del rango aceptable de placebo. En contraste, 10 y 30 mg de dronabinol (THC sintético, Lista III) y 2 mg de alprazolam (Lista IV) produjeron grandes aumentos en las medidas subjetivas positivas en comparación con el placebo que fueron estadísticamente significativamente mayores que las producidas por el cannabidiol. En otros estudios clínicos de Fase 1 realizados con cannabidiol, no hubo informes de eventos adversos relacionados con el abuso.

Dependencia

En un estudio de dependencia física en humanos, la administración de cannabidiol 1500 mg / día (750 mg dos veces al día) a adultos durante 28 días no produjo signos ni síntomas de abstinencia durante un período de 6 semanas después de la interrupción del fármaco. Esto sugiere que el cannabidiol no produce dependencia física.

Reacciones adversas:

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

En ensayos controlados y no controlados en pacientes con LGS y DS, 689 pacientes fueron tratados con CBD, incluidos 533 pacientes tratados durante más de 6 meses y 391 pacientes tratados durante más de 1 año. En un programa de acceso ampliado y otros programas de uso compasivo, 161 pacientes con SD y LGS fueron tratados con CBD, incluidos 109 pacientes tratados durante más de 6 meses, 91 pacientes tratados durante más de 1 año y 50 pacientes tratados durante más de 2 años .

En ensayos controlados con placebo de pacientes con LGS o DS (incluye los Estudios 1, 2, 3 y un estudio controlado de Fase 2 en DS), 323 pacientes recibieron CBD. Las reacciones adversas se presentan a continuación; La duración del tratamiento en estos ensayos fue de hasta 14 semanas. Aproximadamente el 46% de los pacientes eran mujeres, el 83% eran



caucásicos y la edad media era de 14 años (rango de 2 a 48 años). Todos los pacientes estaban tomando otros AEDs.

En ensayos controlados, la tasa de interrupción como resultado de cualquier reacción adversa fue del 2,7% para los pacientes que tomaron CDB 10 mg / kg / día, del 11,8% para los pacientes que tomaron CDB 20 mg / kg / día y del 1,3% para los pacientes que recibieron placebo. La causa más frecuente de interrupciones fue la elevación de las transaminasas.

La interrupción de la elevación de las transaminasas se produjo con una incidencia del 1,3% en pacientes que tomaban CDB 10 mg / kg / día, 5,9% en pacientes que tomaban CDB 20 mg / kg / día y 0,4% en pacientes que recibían placebo.

La somnolencia, la sedación y el letargo llevaron a la interrupción del tratamiento en el 3% de los pacientes que tomaron CBD 20 mg / kg / día en comparación con el 0% de los pacientes que tomaron CBD 10 mg / kg / día o con placebo.

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en pacientes tratados con CDB (incidencia de al menos el 10% y mayor que el placebo) fueron somnolencia; disminución del apetito; Diarrea; elevaciones de transaminasas; fatiga, malestar y astenia; erupción; insomnio, trastorno del sueño y mala calidad del sueño; e infecciones.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



REACCIONES ADVERSAS	CANNABIDIOL		Placebo N=227%
	10 mg/kg/día N=75%	20 mg/kg/día N=238%	
Desórdenes Hepáticos			
Transaminasas elevadas	8	16	3
Desórdenes Gastrointestinales			
Disminución del apetito	16	22	5
Diarrea	9	20	9
Pérdida de peso	3	5	1
Gastroenteritis	0	4	1
Dolor abdominal, disconfort	3	3	1
Desórdenes del Sistema Nervioso			
Somnolencia	23	25	8
Sedación	3	6	1
Letargo	4	8	2
Fatiga, malestar, astenia	11	12	4
Insomnio, desórdenes del sueño, mala calidad el sueño	11	5	4
Irritabilidad, agitación	9	5	2
Agresividad, mal humor	3	5	<1
Salivación, hipersecreción salival	1	4	<1
Trastorno de la marcha	3	2	<1
Infecciones			
Infección sistémica	41	40	31
Infección viral	7	11	6
Neumonía	8	5	1
Infección micótica	1	3	0
Otras infecciones	25	21	24
Otros			
Rash	7	13	3
Hipoxia, Falla respiratoria			

Interacciones:

Efecto de otras drogas en el CBD

Los inhibidores moderados o fuertes de CYP3A4 o CYP2C19

CBD se metaboliza por CYP3A4 y CYP2C19. Por lo tanto, la administración conjunta con un inhibidor moderado o fuerte de CYP3A4 o CYP2C19 aumentará las concentraciones plasmáticas de cannabidiol, lo que puede resultar en un

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mayor riesgo de reacciones adversas. Considere una reducción en la dosis de CBD cuando se administra conjuntamente con un inhibidor moderado o fuerte de CYP3A4 o CYP2C19.

Inductores fuertes CYP3A4 o CYP2C19

La administración conjunta con un inductor fuerte de CYP3A4 o CYP2C19 disminuirá las concentraciones plasmáticas de cannabidiol, lo que puede disminuir la eficacia de la CDB.

Considere un aumento en la dosis de CBD (basado en la respuesta clínica y la tolerabilidad) cuando se coadministra con un inductor CYP3A4 o CYP2C19 fuerte.

Efecto de Cannabidiol sobre otras drogas

Sustratos UGT1A9, UGT2B7, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19

Los datos *in vitro* predicen las interacciones farmacológicas con los sustratos del CYP1A2 (p. Ej., Teofilina, cafeína), los sustratos del CYP2B6 (p. Ej., Bupropion, efavirenz), la uridina 5 'difosfo glucuronosiltransferasa 1A9 (UGT1A9). (p. ej., gemfibrozil, lamotrigina, morfina, lorazepam) cuando se administra conjuntamente con CBD. También se predice que la administración conjunta de CBD causa interacciones clínicamente significativas con los sustratos de CYP2C8 y CYP2C9 (por ejemplo, fenitoína). Debido a la posible inhibición de la actividad de la enzima, considere una reducción en la dosis de los sustratos de UGT1A9, UGT2B7, CYP2C8 y CYP2C9, según sea clínicamente adecuado, si se experimentan reacciones adversas cuando se administran concomitantemente con CBD. Debido al potencial tanto para la inducción como para la inhibición de la actividad enzimática, considere ajustar la dosis de los sustratos de CYP1A2 y CYP2B6, según sea clínicamente apropiado.

Sustratos sensibles CYP2C19

Los datos *in vivo* muestran que la administración conjunta de CBD aumenta las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que se metabolizan (es decir, son sustratos de) CYP2C19 (por ejemplo, diazepam) y puede aumentar el riesgo de reacciones adversas con estos sustratos.

Considere una reducción en la dosis de los sustratos sensibles del CYP2C19, según sea clínicamente apropiado, cuando se administre conjuntamente con CBD.

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clobazam

La administración conjunta de CBD produce un aumento de 3 veces en las concentraciones plasmáticas de N-desmethyclobazam, el metabolito activo de clobazam (un sustrato de CYP2C19). Esto puede aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con clobazam. Considere una reducción en la dosis de clobazam si se experimentan reacciones adversas con clobazam cuando se administran conjuntamente con CBD.

Uso concomitante de Cannabidiol y Valproato

El uso concomitante de CBD y valproato aumenta la incidencia de elevaciones de enzimas hepáticas. Se debe considerar la interrupción o reducción de la CBD y / o el valproato concomitante. No se dispone de datos suficientes para evaluar el riesgo de administración concomitante de otros fármacos hepatotóxicos y CBD.

Depresores del SNC y alcohol

El uso concomitante de CBD con otros depresores del SNC puede aumentar el riesgo de sedación y somnolencia.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Debido al riesgo de lesión hepatocelular, obtener transaminasas séricas (ALT y AST) y niveles de bilirrubina total en todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento

Debe ser administrado por vía oral.

La dosis inicial es de 2,5 mg / kg dos veces al día (5 mg / kg / día).

Los pacientes que toleran Neviot a 5 mg / kg dos veces al día y requieren una reducción adicional de las convulsiones pueden beneficiarse de un aumento de la dosis hasta una dosis de mantenimiento máxima recomendada de 10 mg / kg dos veces al día (20 mg / kg / día), en incrementos semanales de 2,5 mg / kg dos veces al día (5 mg / kg / día), según lo tolerado. Para los pacientes en los que se justifica una titulación más rápida de 10 mg / kg / día a 20 mg / kg / día, la dosis puede aumentarse con una frecuencia mayor que en días alternos. La administración de la dosis de 20 mg / kg / día resultó en reducciones algo



mayores en las tasas de crisis que la dosis de mantenimiento recomendada de 10 mg / kg / día, pero con un aumento en las reacciones adversas.

Instrucciones de Administración

Los alimentos pueden afectar los niveles de Neviot.

Se proporcionará un dispositivo de medición calibrado (ya sea de 5 ml o 1 ml de jeringa oral) y se recomienda medir y administrar con precisión la dosis prescrita.

Una cucharadita o cucharada doméstica no es un dispositivo de medición adecuado.

Deseche cualquier Neviot no utilizado que quede 12 semanas después de abrir la botella por primera vez.

Descontinuación de Neviot

Cuando se suspende Neviot, la dosis debe disminuirse gradualmente. Al igual que con todos los fármacos antiepilépticos, debe evitarse la interrupción brusca cuando sea posible, para minimizar el riesgo de aumento de la frecuencia de las crisis y el estado epiléptico.

Pacientes con insuficiencia hepática

Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) o insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

Puede ser necesario tener una titulación de dosis más lenta en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave que en pacientes sin insuficiencia hepática (consulte la Tabla).

Neviot no requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A).

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Deterioro hepático	Dosis inicial	Dosis de mantenimiento	Dosis máxima recomendada
Leve	2,5 mg / kg dos veces al día (5 mg / kg / día)	5 mg / kg dos veces al día (10 mg / kg / día)	10 mg / kg dos veces al día (20 mg / kg / día)
Moderado	1,25 mg / kg dos veces al día (2,5 mg / kg / día)	2,5 mg / kg dos veces al día (5 mg / kg / día)	5 mg / kg dos veces al día (10 mg / kg / día)
Severo	0,5 mg / kg dos veces al día (1 mg / kg / día)	1mg / kg dos veces al día (2 mg / kg / día)	2mg / kg dos veces al día (4 mg / kg / día)

Condición de venta: Venta con fórmula médica-Control especial

Norma farmacológica: 19.9.0.0.N10

Cannabidiol [cristales puros, 98%] Solución Oral 100mg/1mL

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

Siendo las 16:00 del día 30 de Julio de 2019, se da por terminada la sesión ordinaria y extraordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMNNIMB

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRIGUEZ VILLANUEVA
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL
Miembro SEMNNIMB

LINA MARIA CABANZO CASTRO
Miembro SEMNNIMB

ANA MARIA PEDROZA PASTRANA
Miembro SEMNNIMB

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEMNNIMB

JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO
Directora Técnica de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB

Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018