



La salud  
es de todos

Minsalud

## COMISIÓN REVISORA

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

ACTA No. 19 DE 2018

SESIÓN EXTRAORDINARIA

18 DE DICIEMBRE DE 2018

#### 3. TEMAS A TRATAR

##### 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.1 Moléculas nuevas

3.1.2 Modificación de Indicaciones

##### 3.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.2.1 Moléculas nuevas

3.2.2 Moléculas competidoras (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.3 Renovaciones

3.2.4 Modificación de indicaciones

##### 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.4 ACLARACIONES

#### DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

##### 1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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



La salud  
es de todos

Minsalud

Mario Francisco Guerrero Pabón  
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez  
José Gilberto Orozco Díaz  
Kervis Asid Rodríguez Villanueva  
Claudia Yaneth Niño Cordero  
Angélica Ginneth Fula Arguello  
Johanna Andrea García Cortes  
Laura Angélica Pineda Velandia  
Rosana Ramírez Pedreros  
Mayra Alejandra Gómez Leal  
Francisco Javier Sierra Esteban

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

Gicel Karina López González

## **2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR**

**NA**

## **3. TEMAS A TRATAR**

### **3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS**

#### **3.1.1. MOLÉCULAS NUEVAS**

##### **3.1.1.1. MYZENT 0.25 mg MAYZENT 2 mg**

Expediente : 20154415  
Radicado : 20181008438  
Fecha : 13/11/2018  
Interesado : Novartis Pharma AG

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 0.25mg de Siponimod

Forma farmacéutica:

Tableta recubierta

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



**Indicaciones:**

Mayzent está indicado para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva

**Mecanismos de acción:**

El siponimod es un modulador del receptor de la esfingosina 1 fosfato (S1P). Se fija selectivamente en dos de los cinco receptores de la S1P acoplados a la proteína G (GPCR): S1P1 y S1P5. Al actuar como antagonista funcional en los receptores S1P1 de los linfocitos, el siponimod previene la salida de los linfocitos de los ganglios linfáticos. Ello reduce la recirculación de los linfocitos T hacia el sistema nervioso central (SNC) y limita la inflamación central.

**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.

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.

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-

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



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 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.

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.

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



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 días tras el inicio del tratamiento.

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

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



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 controlada o apnea del sueño no tratada severa, pues la bradicardia extrema puede ser mal tolerada en esos pacientes.

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

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



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 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.

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



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 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

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





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. 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

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



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:

Serías:

Tipo RAM: HERPES ZOSTER

Frecuencia: Frecuente

Descripción: Siponimod (2mg) N=1099 %: 2.5

Tipo RAM: NEVUS MELANOCITICO

Frecuencia: Frecuente

Descripción: Siponimod (2mg) N=1099 %: 4.9

Tipo RAM: LINFOPENIA

Frecuencia: Frecuente

Descripción: Siponimod (2mg) N=1099 %: 1.3

Tipo RAM: CONVULSIONES

Frecuencia: Frecuente

Descripción: Siponimod (2mg) N=1099 %: 1.7

Tipo RAM: TEMBLOR

Frecuencia: Frecuente

Descripción: Siponimod (2mg) N=1099 %: 1.6

Tipo RAM: EDEMA MACULAR

Frecuencia: Frecuente

Descripción: Siponimod (2mg) N=1099 %: 1.8

Tipo RAM: BRADICARDIA

Frecuencia: Frecuente

Descripción: Siponimod (2mg) N=1099 %: 6.2

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



Tipo RAM: BLOQUEO A-V

Frecuencia: Frecuente

Descripción: Siponimod (2mg) N=1099 %: 1.6

Tipo RAM: HIPERTENSION

Frecuencia: Muy frecuente

Descripción: Siponimod (2mg) N=1099 %: 12.6

No serias:

Tipo RAM: CEFALEA

Frecuencia: Muy frecuente

Descripción: Siponimod (2mg) N=1099 %: 15.2

Tipo RAM: MAREO

Frecuencia: Frecuente

Descripción: Siponimod (2mg) N=1099 %: 6.8

Tipo RAM: NAUSEAS

Frecuencia: Frecuente

Descripción: Siponimod (2mg) N=1099 %: 6.7

Tipo RAM: DIARREA

Frecuencia: Frecuente

Descripción: Siponimod (2mg) N=1099 %: 6.4

Tipo RAM: MUSCULO, DOLOR

Frecuencia: Frecuente

Descripción: Siponimod (2mg) N=1099 %: 6.3 (Dolor en una extremidad)

Tipo RAM: EDEMA PERIFERICO

Frecuencia: Frecuente

Descripción: Siponimod (2mg) N=1099 %: 8.1

Tipo RAM: EDEMA PERIFERICO

Frecuencia: Frecuente

Descripción: Siponimod (2mg) N=1099 %: 8.1

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



Tipo RAM: ASTENIA  
Frecuencia: Frecuente  
Descripción: Siponimod (2mg) N=1099 %: 2.5

Tipo RAM: ALTERACIÓN DE FUNCION HEPATICA  
Frecuencia: Muy frecuente  
Descripción: Siponimod (2mg) N=1099 %: 11.3

Interacciones:  
Tipo: Medicamento  
Descripción: Fármacos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores

Tipo: Medicamento  
Descripción: Fármacos antiarrítmicos, fármacos que prolongan el intervalo QT y fármacos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca

Tipo: Medicamento  
Descripción: Betabloqueantes

Tipo: Medicamento  
Descripción: Vacunas

Tipo: Medicamento  
Descripción: Inhibidores de la CYP2C9 y la CYP3A4

Tipo: Medicamento  
Descripción: Inductores de la CYP2C9 y la CYP3A4

Tipo: Medicamento  
Descripción: Anticonceptivos orales

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

Acta No. 19 de 2018 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:  
Oral

Dosificación y Grupo etario:

Myzent 0.25 mg:

Grupo etario: Adultos entre 19 y 75 Años  
Cantidad: 250  
Unidad de medida:  $\mu\text{g}$   
Cada: 24  
Unidad de tiempo: Hora(s)  
Indicaciones especiales: Sin indicación especial

Myzent 2 mg:

Grupo etario: Adultos entre 19 y 75 Años  
Cantidad: 2  
Unidad de medida: mg  
Cada: 24  
Unidad de tiempo: Hora(s)  
Indicaciones especiales: Sin indicación especial

Condición de venta:

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

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

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



**CONCEPTO:** Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos considera que el interesado debe allegar estudios clínicos con comparador activo puesto que en el mercado existen alternativas disponibles para el manejo de esta enfermedad en este estadio.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe explicar el mayor porcentaje de número de eventos adversos serios en el brazo de Siponimod.

La Sala considera que el interesado debe allegar información actualizada del estudio Expand.

### 3.1.2 MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

#### 3.1.2.1. VOTRIENT® 200mg VOTRIENT® 400mg

Expediente : 20024562 / 20024563  
Radicado : 20181035045 / 201812080806 / 20181035055 / 201812080803  
Fecha : 09/10/2018  
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 200mg de Pazopanib

Cada tableta recubierta contiene 400mg de Pazopanib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Votrient® está indicado como medicamento alternativo en el tratamiento de carcinomas en células renales en estado avanzado y/o metastásico.

Sarcoma de tejidos blandos (STS)

Votrient® está indicado para el tratamiento de pacientes con sarcoma de tejidos blandos avanzado (STS) que han recibido quimioterapia previa.

La población del ensayo de fase iii excluyó a pacientes con tumor estromal gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés) o sts adipocítico.

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



Contraindicaciones: Votrient está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes.

Advertencias y precauciones:

Efectos hepáticos:

Se han referido casos de insuficiencia hepática (algunos de ellos mortales) durante el uso de votrient. En los ensayos clínicos con votrient se ha observado un aumento de las aminotransferasas séricas (ALAT, alanina-aminotransferasa; ASAT, aspartato-aminotransferasa) y de la bilirrubina. En la mayoría de los casos se han notificado aumentos aislados de la ALAT y la ASAT sin ningún aumento simultáneo de la fosfatasa alcalina (FAL) ni de la bilirrubina. Los pacientes de más de 60 años pueden correr un mayor riesgo de aumento de la ALAT superior al triple del LSN. Los pacientes portadores del alelo HLA b\*57:01 también corren un mayor riesgo de aumento de la ALAT asociado a la administración de votrient. Debe vigilarse la función hepática de todos los sujetos tratados con votrient, independientemente de su genotipo o su edad. La gran mayoría (más del 90%) de todos los aumentos de las aminotransferasas de cualquier grado tuvieron lugar durante las primeras 18 semanas. Los grados se basan en la versión 3 de los criterios terminológicos comunes para los eventos adversos del national cancer institute estadounidense (CTCAE del NCI)

Es preciso vigilar la serología hepática antes de comenzar el tratamiento con votrient y en las semanas 3, 5, 7 y 9. A partir de entonces, el seguimiento se hará en el mes 3 y el mes 4 y siempre que esté clínicamente indicado. El seguimiento periódico debe continuar después del mes 4.

Se indican las siguientes directrices para los pacientes con valores iniciales de la bilirrubina total 1,5 veces el lsn y de la asat y la alat 2 veces el lsn.

Los pacientes con aumentos aislados de la alat de entre 3 veces y 8 veces el lsn pueden seguir recibiendo votrient con un seguimiento semanal de la función hepática hasta que la alat vuelva al grado 1 (según los ctcae del nci) o a los valores iniciales.

Debe interrumpirse el tratamiento con votrient de los pacientes con concentraciones de alat de más de 8 veces el lsn hasta que los valores vuelvan al grado 1 (según los ctcae del nci) o a la situación inicial. Si se considera que los posibles beneficios de reanudar el tratamiento con votrient justifican el riesgo de hepatotoxicidad, podrá reanudarse la administración del medicamento con una dosis reducida de 400 mg una

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



vez al día y deberán efectuarse pruebas de serología hepática cada semana durante 8 semanas. Si tras reanudar el tratamiento con votrient vuelven a producirse aumentos de la alat superiores al triple del Isn, es necesario suspender el tratamiento de forma permanente.

Si se producen aumentos de la alat superiores al triple del Isn de forma concurrente con aumentos de la bilirrubina superiores al doble del Isn es necesario suspender definitivamente la administración de votrient. Debe hacerse un seguimiento de los pacientes hasta que los valores vuelvan al grado 1 (según los ctcae del nci) o a la situación inicial. El pazopanib es inhibidor de la ugt1a1.

Podría sobrevenir una hiperbilirrubinemia indirecta leve en los pacientes con síndrome de gilbert. Los pacientes que solo padecen una hiperbilirrubinemia indirecta leve, un síndrome de gilbert presunto o confirmado y un aumento superior al triple del Isn deben tratarse siguiendo las recomendaciones descritas para los casos de aumentos aislados de la alat.

El uso simultáneo de votrient y la simvastatina aumenta el riesgo de elevación de la alat y debe hacerse con precaución y con un seguimiento estrecho.

Más allá de recomendar que los pacientes con disfunción hepática leve reciban un tratamiento con 800 mg de votrient una vez al día y de reducir la dosis inicial de los pacientes con disfunción hepática moderada a 200 mg al día, no se ha formulado ninguna otra directriz específica de modificación de la dosis en función de los resultados de las pruebas de serología hepática durante el tratamiento de los pacientes con disfunción hepática preexistente.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a los Autos No. 2018008389 y 2018009266 emitidos mediante Acta No. 06 de 2018, numeral 3.1.2.9 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión 2017-PSB/GLC-0891-s del 18 de agosto de 2017
- Declaración sucinta 2017-PSB/GLC-0891-s del 18 de agosto de 2017

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





#### Nueva dosificación:

Posología y administración

Posología

Población destinataria general

La dosis recomendada de Votrient es de 800 mg por vía oral una vez al día.

#### Modificación posológica

La modificación de la dosis, ya sea un aumento o una reducción, debe hacerse en escalones de 200 mg y de forma gradual en función de la tolerabilidad de cada paciente para poder tratar las reacciones adversas. La dosis diaria de Votrient no debe superar los 800 mg.

#### Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha establecido ni la seguridad ni la eficacia de Votrient en niños.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis, la frecuencia de administración ni la vía de administración en los pacientes mayores de 65 años.

#### Disfunción renal

No se espera que la disfunción renal afecte de forma clínicamente significativa la farmacocinética de Votrient, dada la escasa excreción renal de la sustancia activa y de sus metabolitos. No se prevé que la disfunción renal altere la exposición al pazopanib, por lo que no es necesario ajustar la dosis de los pacientes con depuración de creatinina  $\geq 30$  ml/min. No se han llevado a cabo estudios de Votrient en pacientes con disfunción renal severa ni en pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal, por lo que no se recomienda utilizar Votrient en estos pacientes.

#### Disfunción hepática

No se ha confirmado definitivamente la seguridad ni la farmacocinética de Votrient en pacientes con disfunción hepática preexistente.

No es preciso ajustar la dosis de los pacientes con disfunción hepática leve, determinada por las cifras de alanina-transaminasa (ALAT) y bilirrubina.

Debe reducirse la dosis de Votrient a 200 mg al día en los pacientes con disfunción hepática moderada.

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



No existen suficientes datos en pacientes con disfunción hepática severa (bilirrubina total más del triple del límite superior de la normalidad [ $\times$  LSN], independientemente de la concentración de ALAT); por lo tanto, no se recomienda usar Votrient en estos pacientes.

#### Modo de administración

Votrient debe administrarse sin alimentos al menos una hora antes o dos horas después de una comida. El comprimido de Votrient debe tomarse entero con agua y no debe partirse ni triturarse. Si se ha omitido una dosis, no debe tomarse si quedan menos de 12 horas para la siguiente.

Indicaciones: Votrient® está indicado como medicamento alternativo en el tratamiento de carcinomas en células renales en estado avanzado y/o metastásico.

#### Sarcoma de tejidos blandos (STS)

Votrient® está indicado para el tratamiento de pacientes con sarcoma de tejidos blandos avanzado (STS) que han recibido quimioterapia previa.

La población del ensayo de fase iii excluyó a pacientes con tumor estromal gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés) o sts adipocítico.

#### Nuevas indicaciones:

##### Carcinoma de células renales:

Votrient está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado o metastásico (CCR).

#### Sarcoma de tejidos blandos (STS)

Votrient está indicado para el tratamiento de pacientes con sarcoma de tejidos blandos avanzado (STS) que han recibido quimioterapia previa.

La eficacia no está demostrada en pacientes con tumor estromal gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés) o STS adipocítico.

#### Nuevas precauciones y advertencias:

#### Efectos hepáticos

Se han comunicado casos de insuficiencia hepática (algunos mortales) durante el uso de Votrient. En los ensayos clínicos con Votrient se ha observado un aumento de las

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



transaminasas séricas (ALAT, aspartato-transaminasa [ASAT]) y de la bilirrubina. En la mayoría de los casos se han notificado aumentos aislados de la ALAT y la ASAT sin ningún aumento simultáneo de la fosfatasa alcalina (FAL) ni de la bilirrubina. Los pacientes mayores de 60 años pueden presentar un riesgo mayor de aumentos de la ALAT superiores al triple del LSN. Los pacientes portadores del alelo HLA-B\*57:01 también corren un mayor riesgo de aumento de la ALAT asociado a la administración de Votrient. Debe vigilarse la función hepática de todos los sujetos tratados con Votrient, independientemente de su genotipo o su edad.

La gran mayoría (más del 90%) de todos los aumentos de las transaminasas de cualquier grado tuvieron lugar durante las primeras 18 semanas. Los grados se basan en la versión 3 de los criterios terminológicos comunes para los eventos adversos del National Cancer Institute estadounidense (CTCAE del NCI).

Se deben efectuar pruebas de serología hepática antes de comenzar el tratamiento con Votrient, en las semanas 3, 5, 7 y 9, y luego en los meses 3 y 4, más las pruebas adicionales que estén clínicamente indicadas. Se deben seguir efectuando pruebas periódicamente después del mes 4.

Se indican las siguientes directrices para los pacientes con valores basales de la bilirrubina total  $\square$  1,5 veces el LSN y de la ASAT y la ALAT  $\square$  2 veces el LSN.

- Los pacientes con aumentos aislados de la ALAT entre 3 y 8 veces el LSN pueden seguir recibiendo Votrient con un seguimiento semanal de la función hepática hasta que la ALAT vuelva al grado 1 (según los CTCAE del NCI) o a los valores basales.
- Debe interrumpirse el tratamiento con Votrient en los pacientes con concentraciones de ALAT de 8 veces el LSN hasta que los valores vuelvan al grado 1 (según los CTCAE del NCI) o a la situación basal. Si se considera que el posible beneficio de reanudar el tratamiento con Votrient justifica el riesgo de hepatotoxicidad, hay que reanudar el tratamiento con Votrient a una dosis reducida de 400 mg una vez al día y efectuar pruebas de serología hepática cada semana durante 8 semanas. Si después de reanudar el tratamiento con Votrient se vuelven a registrar aumentos de la ALAT superiores al triple del LSN, será necesario suspender el tratamiento de forma permanente.
- Si se producen aumentos de la ALAT superiores al triple del LSN de forma concurrente con aumentos de la bilirrubina superiores al doble del LSN es necesario suspender definitivamente la administración de Votrient. Debe hacerse un

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



seguimiento de los pacientes hasta que los valores vuelvan al grado 1 (según los CTCAE del NCI) o a la situación basal. Votrient es un inhibidor de UGT1A1. Podría producirse hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) leve en los pacientes con síndrome de Gilbert. Los pacientes que solo tienen una hiperbilirrubinemia indirecta leve, un síndrome de Gilbert presunto o confirmado y un aumento de la ALAT superior al triple del LSN deben tratarse siguiendo las recomendaciones descritas para los casos de aumentos aislados de la ALAT.

El uso simultáneo de Votrient y simvastatina aumenta el riesgo de aumentos de la ALAT y debe aplicarse con precaución y con un estricto seguimiento.

Dejando de lado la recomendación de que los pacientes con disfunción hepática leve reciban un tratamiento con 800 mg de Votrient una vez al día y de reducir la dosis inicial de los pacientes con disfunción hepática moderada a 200 mg al día, no se ha formulado ninguna otra directriz de modificación de la dosis en función de los resultados de las pruebas de serología hepática durante el tratamiento para los pacientes con disfunción hepática preexistente.

#### Hipertensión

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de hipertensión, entre ellos crisis hipertensivas. Es preciso estabilizar adecuadamente la presión arterial antes de empezar el tratamiento con Votrient. Hay que hacer un seguimiento de la hipertensión de los pacientes poco después de empezar el tratamiento (no más tarde de una semana después de que comiencen a recibir Votrient) y con regularidad a partir de entonces para asegurarse de que la presión arterial se estabiliza, y los pacientes deben recibir rápidamente el tratamiento antihipertensor de referencia combinándolo con una reducción de la dosis de Votrient o la suspensión de su administración, en función de las circunstancias clínicas. La hipertensión (presión arterial sistólica  $\geq 150$  mm Hg o presión arterial diastólica  $\geq 100$  mm Hg) aparece en las primeras fases del tratamiento con Votrient (aproximadamente el 40% de los casos se presentaron el día 9 y en torno al 90% tuvieron lugar durante las primeras 18 semanas). Debe suspenderse el tratamiento con Votrient si existen indicios de crisis hipertensiva o si la hipertensión es severa y persiste a pesar de administrar un tratamiento antihipertensor y de reducir la dosis de Votrient.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)/síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLEPR)

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



Se han comunicado casos de SEPR/SLEPR asociados a Votrient. Estos síndromes pueden presentarse con cefalea, hipertensión, convulsiones, letargo, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas y pueden llegar a ser mortales. Debe suspenderse definitivamente la administración de Votrient en los pacientes que presenten SEPR o SLEPR.

#### Neumopatía intersticial/neumonitis

Se ha notificado la aparición de neumopatía intersticial, que puede ser mortal, asociada al uso de Votrient. Debe hacerse un seguimiento de los pacientes para detectar posibles síntomas pulmonares indicativos de neumopatía intersticial/neumonitis y suspenderse el tratamiento con Votrient en aquellos que manifiesten estos trastornos.

#### Disfunción cardíaca

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de disfunción cardíaca, como la insuficiencia cardíaca congestiva y la reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI). En un ensayo aleatorizado en el que se comparó Votrient con el sunitinib en pacientes con CCR que disponían de mediciones basales y de un seguimiento de la FEVI se observó disfunción miocárdica en el 13% (47 de 362) de los pacientes del grupo de Votrient frente al 11% (42 de 369) de los pacientes del grupo del sunitinib. Se detectó una insuficiencia cardíaca congestiva en el 0,5% de los pacientes de cada grupo de tratamiento. En el ensayo clínico de fase III en pacientes con SPB se informó de la aparición de insuficiencia cardíaca congestiva en 3 de los 240 pacientes (el 1%). En este ensayo se observaron reducciones de la FEVI en los sujetos que disponían de una medición postinicial en el 11% (16 de 142) de los pacientes del grupo de Votrient en comparación con el 5% (2 de 40) del grupo del placebo. Catorce de los 16 pacientes del grupo de Votrient sufrieron una hipertensión concurrente que pudo haber exacerbado la disfunción cardíaca en los pacientes en riesgo (p. ej., los que habían recibido un tratamiento previo con antraciclinas) al aumentar la poscarga. La presión arterial debe vigilarse y tratarse de inmediato con un tratamiento antihipertensor combinado con una modificación simultánea de la dosis de Votrient (se debe interrumpir y reanudar el tratamiento con una dosis menor de Votrient según el criterio clínico). Es preciso supervisar atentamente a los pacientes para detectar posibles síntomas y signos de insuficiencia cardíaca congestiva. Se recomienda determinar al inicio y luego a intervalos periódicos la FEVI en los pacientes susceptibles de padecer una disfunción cardíaca.

Prolongación del intervalo QT y taquicardias ventriculares helicoidales (torsade de pointes)

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



En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de prolongación del intervalo QT o de taquicardias ventriculares helicoidales. Votrient debe emplearse con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, en pacientes que reciben antiarrítmicos u otros fármacos que pueden prolongar el intervalo QT y en pacientes aquejados de una cardiopatía preexistente. Se recomienda una monitorización inicial y periódica de los electrocardiogramas y mantener los electrólitos (el calcio, el magnesio y el potasio) dentro del intervalo normal de valores.

#### Eventos de trombosis arterial

En los ensayos clínicos con Votrient se observaron infartos de miocardio, anginas, ictus isquémicos y accidentes isquémicos transitorios. Se han observado casos mortales. Votrient debe utilizarse con precaución en los pacientes que son más propensos a sufrir eventos tromboticos o que tengan antecedentes de trombosis. Votrient no se ha estudiado en pacientes que habían sufrido uno de esos eventos en los 6 meses precedentes. Es necesario tomar una decisión terapéutica basándose en la valoración de los riesgos y los beneficios para el paciente.

#### Eventos tromboembólicos venosos

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado eventos tromboembólicos venosos que incluyeron trombosis venosas y embolias pulmonares mortales. La incidencia fue mayor en la población con SPB (el 5%) que en la población con CCR (el 2%).

#### Microangiopatía trombótica

Se han comunicado casos de microangiopatía trombótica (MAT) en los ensayos clínicos con Votrient, tanto en monoterapia como en combinación con bevacizumab o topotecán. Debe suspenderse definitivamente la administración de Votrient en los pacientes que presenten MAT. Se ha observado la reversión de los efectos de la MAT tras la suspensión del tratamiento. No está indicado el uso combinado de Votrient con otros medicamentos.

#### Eventos hemorrágicos

En los ensayos clínicos con Votrient se han comunicado eventos hemorrágicos. Se registraron eventos hemorrágicos mortales. Votrient no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de hemoptisis, de hemorragia cerebral o de hemorragia digestiva

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



clínicamente significativa en los 6 meses precedentes. Votrient debe emplearse con precaución en los pacientes con riesgo significativo de sufrir una hemorragia.

#### Perforaciones y fístulas gastrointestinales

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de perforación o fístulas gastrointestinales. Algunos de los casos de perforación fueron mortales. Votrient debe emplearse con precaución en los pacientes propensos a sufrir perforaciones o fístulas gastrointestinales.

#### Cicatrización de las heridas

No se han llevado a cabo estudios formales del efecto de Votrient sobre la cicatrización de las heridas. Dado que los inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) pueden afectar la cicatrización de las heridas, debe interrumpirse el tratamiento con Votrient como mínimo 7 días antes de una intervención quirúrgica programada. La decisión de reanudar el tratamiento con Votrient después de la intervención quirúrgica debe basarse en la valoración clínica de la cicatrización adecuada de las heridas. Debe suspenderse la administración de Votrient en los pacientes con dehiscencia de heridas.

#### Hipotiroidismo

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de hipotiroidismo. Se recomienda efectuar un seguimiento proactivo de la función tiroidea.

#### Proteinuria

En los ensayos clínicos con Votrient se han notificado casos de proteinuria. Se recomienda efectuar análisis de orina al inicio del tratamiento y de forma periódica durante el mismo, y debe hacerse un seguimiento de los pacientes para detectar posibles signos de agravamiento de la proteinuria. Debe suspenderse la administración de Votrient si el paciente sufre un síndrome nefrótico.

#### Infecciones

Se han descrito infecciones graves (con o sin neutropenia), que en algunos casos fueron mortales.

#### Combinación con otros tratamientos antineoplásicos sistémicos

Los ensayos clínicos con Votrient en combinación con pemetrexed (carcinoma pulmonar no microcítico [CPNM]) y lapatinib (carcinoma cervicouterino) se suspendieron prematuramente debido a las inquietudes que suscitaron la mayor toxicidad o mortalidad, por lo que no se ha establecido una dosis eficaz y segura del

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



fármaco en combinación con estas pautas terapéuticas. No está indicado el uso combinado de Votrient con otros medicamentos antineoplásicos.

#### Toxicidad en crías de animales

Debido a que el mecanismo de acción de Votrient puede afectar en gran medida el crecimiento y la maduración de los órganos durante el desarrollo posnatal temprano, Votrient no debe administrarse a los menores de 2 años.

#### Embarazo

Los estudios realizados en animales han evidenciado toxicidad para la función reproductora.

De acuerdo con los estudios de reproducción animal y su mecanismo de acción, Votrient puede causar daño fetal cuando se administra a embarazadas. Se debe advertir a las embarazadas sobre el posible riesgo para el feto. Es preciso informar a las mujeres con capacidad de procrear de que deben evitar el embarazo mientras reciben un tratamiento con Votrient.

#### Interacciones

Debido al posible aumento de la exposición a Votrient, debe evitarse el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la CYP3A4, la glucoproteína P (GPP) o la proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama (BCRP). Se debe pensar en escoger otros medicamentos concomitantes que inhiban mínimamente o que no inhiban en absoluto la CYP3A4, la GPP o la BCRP.

Nuevas reacciones adversas:

#### Resumen del perfil toxicológico

La seguridad y la eficacia de Votrient contra el carcinoma de células renales (CCR) se han investigado en un estudio multicéntrico aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo. Se aleatorizó a los pacientes con CCR localmente avanzado o metastásico para recibir 800 mg de Votrient una vez al día (N = 290) o el placebo (N = 145). La mediana de duración del tratamiento fue de 7,4 meses en el grupo de Votrient y de 3,8 meses en el grupo del placebo.

La seguridad y la eficacia de Votrient contra el sarcoma de partes blandas (SPB) se han investigado en un estudio multicéntrico aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo. Los pacientes (N = 369) con SPB avanzado que hubiesen recibido un tratamiento previo con antraciclinas o que no fuesen aptos para este

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





tratamiento fueron aleatorizados para recibir 800 mg de Votrient una vez al día (N = 246) o el placebo (N = 123). La mediana de duración del tratamiento fue de 4,5 meses en el grupo de Votrient y de 1,9 meses en el grupo del placebo. Las reacciones adversas se enumeran a continuación por frecuencia y clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA.

#### Resumen tabulado de las reacciones adversas descritas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se han ordenado según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Además, la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa se basa en la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); muy rara ( $< 1/10\ 000$ ).

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



Tabla 1 Reacciones adversas por frecuencia y clase de órgano, aparato o sistema, notificadas en los estudios del CCR (VEG105192) y el SPB (VEG110727) Reacciones adversas	Clasificación por frecuencia	
	CCR n=290	SPB n=240
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		
Dolor tumoral	♦	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia	Frecuente	♦
Trombocitopenia	Frecuente	♦
Trastornos endocrinos		
Hipotiroidismo*	Frecuente	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Anorexia	Muy frecuente	Muy frecuente
Disminución de peso	Frecuente	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	♦	Muy frecuente
Disgeusia	Frecuente	Muy frecuente
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
Insomnio	♦	Frecuente
Ictus isquémico*	Infrecuente	Infrecuente
Accidente isquémico transitorio*	Frecuente	♦

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



Tabla 1 Reacciones adversas por frecuencia y clase de órgano, aparato o sistema, notificadas en los estudios del CCR (VEG105192) y el SPB (VEG110727) Reacciones adversas	Clasificación por frecuencia	
	CCR n=290	SPB n=240
Trastornos cardíacos		
Disfunción cardíaca (como una reducción de la fracción de eyección e insuficiencia cardíaca congestiva)*	Infrecuente	Frecuente
Bradicardia (asintomática)	Muy frecuente†	Muy frecuente†
Infarto de miocardio*	Infrecuente	Frecuente
Isquemia miocárdica*	Frecuente	♦
Prolongación del intervalo QT*	Frecuente	Frecuente
Taquicardia helicoidal*	Infrecuente	♦
Trastornos vasculares		
Hemorragia cerebral*	Infrecuente	Infrecuente
Epistaxis	Frecuente	Frecuente
Hemorragia gastrointestinal*	Frecuente	Frecuente
Hematuria	Frecuente	Infrecuente
Hipertensión*	Muy frecuente	Muy frecuente
Hemorragia pulmonar*	Infrecuente	Frecuente
Eventos tromboembólicos venosos*	Frecuente	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	♦	Muy frecuente
Disfonía	Frecuente	Frecuente
Disnea	♦	Muy frecuente
Neumotórax	♦	Frecuente

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



Tabla 1 Reacciones adversas por frecuencia y clase de órgano, aparato o sistema, notificadas en los estudios del CCR (VEG105192) y el SPB (VEG110727) Reacciones adversas	Clasificación por frecuencia	
	CCR n=290	SPB n=240
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	Muy frecuente	Muy frecuente
Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente
Dispepsia	Frecuente	Frecuente
Perforación gastrointestinal*	Infrecuente	♦
Fístula gastrointestinal*	Infrecuente	Infrecuente
Aumentos de la lipasa	Frecuente <sup>‡</sup>	♦
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente
Estomatitis	♦	Muy frecuente
Vómitos	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Elevación de la alanina-transaminasa*	Muy frecuente	Frecuente
Elevación de la aspartato-transaminasa*	Muy frecuente	Frecuente
Función hepática anómala*	Frecuente	♦
Hiperbilirrubinemia*	Frecuente	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Alopecia	Frecuente	Muy frecuente
Piel seca	♦	Frecuente
Exantema exfoliativo	♦	Muy frecuente
Despigmentación del cabello	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastorno ungueal	♦	Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente	Muy

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



Tabla 1 Reacciones adversas por frecuencia y clase de órgano, aparato o sistema, notificadas en los estudios del CCR (VEG105192) y el SPB (VEG110727) Reacciones adversas	Clasificación por frecuencia	
	CCR n=290	SPB n=240
		frecuente
Exantema	Frecuente	Infrecuente
Despigmentación de la piel	Frecuente	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor osteomuscular	♦	Muy frecuente
Mialgia	♦	Muy frecuente
Trastornos renales y urinarios		
Proteinuria*	Frecuente	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		
Astenia	Muy frecuente	Infrecuente
Dolor torácico*	Frecuente	Muy frecuente
Escalofríos	♦	Frecuente
Cansancio	Muy frecuente	Muy frecuente
Edema periférico	♦	Muy frecuente
Visión borrosa	♦	Frecuente

\* Para más información, véase el apartado Advertencias y precauciones.

♦: No se consideró que el evento adverso guardase una relación causal con Votrient en el estudio clínico pivotal de esta indicación.

Nota: Los resultados de laboratorio que cumplieron los criterios del CTCAE se registraron como eventos adversos si así los consideraba el investigador.

†: Frecuencia basada en la frecuencia cardíaca (<60 latidos por minuto) y no en los informes de eventos adversos. Una revisión de la base de datos de seguridad de Votrient permitió detectar casos esporádicos de bradicardia sintomática.



‡: En el CCR, la categoría de frecuencia se basa en los datos del estudio complementario de un solo grupo VEG102616.

La neutropenia, la trombocitopenia y el síndrome de eritrodisestesia palmoplantar se observaron con más frecuencia en los pacientes con ascendencia asiática.

En la Tabla 2 se presentan las anomalías analíticas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron Votrient en el estudio pivotal del CCR. Los grados se basan en los CTCAE del NCI.

Tabla 2 Anomalías analíticas seleccionadas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron Votrient y con más frecuencia que en el grupo del placebo (VEG105192)

Parámetros	Votrient (N=290)			Placebo (N=145)		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
	%	%	%	%	%	%
<b>Hematológicos</b>						
Leucopenia	37	0	0	6	0	0
Neutropenia	34	1	<1	6	0	0
Trombocitopenia	32	<1	<1	5	0	<1
Linfocitopenia	31	4	<1	24	1	0
<b>Bioquímicos</b>						
Aumento de la ALAT	53	10	2	22	1	0
Aumento de la ASAT	53	7	<1	19	<1	0
Aumento de la glucemia	41	<1	0	33	1	0
Aumento de la bilirrubina total	36	3	<1	10	1	<1
Reducción del fósforo	34	4	0	11	0	0
Reducción del calcio	33	1	1	26	1	<1
Reducción del sodio	31	4	1	24	4	1
Aumento del potasio	27	4	<1	23	5	0

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



La salud  
es de todos

Minsalud

Aumento de la creatinina	26	0	<1	25	<1	0
Reducción del magnesio	26	<1	1	14	0	0
Reducción de la glucemia	17	0	<1	3	0	0

En la Tabla 3 se presentan las anomalías analíticas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron Votrient en el estudio pivotal del SPB. Los grados se basan en los CTCAE del NCI.

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



Tabla 3 Anomalías analíticas seleccionadas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron Votrient y con más frecuencia que en el grupo del placebo (VEG110727)

Parámetros	Votrient (N=240)			Placebo (N=123)		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Hematológicos						
Leucopenia	44	1	0	15	0	0
Neutropenia	33	4	0	7	0	0
Trombocitopenia	36	3	<1	6	0	0
Linfocitopenia	43	10	0	36	9	2
Anemia	27	5	2	23	<1	<1
Bioquímicos						
Aumento de la FAL	32	3	0	23	<1	0
Aumento de la ALAT	46	8	2	18	2	<1
Aumento de la ASAT	51	5	3	22	2	0
Reducción de la albúmina	34	<1	0	21	0	0
Aumento de la glucemia	45	<1	0	35	2	0
Aumento de la bilirrubina total	29	1	0	7	2	0
Reducción del sodio	31	4	0	20	3	0
Aumento del potasio	16	1	0	11	0	0

Se han detectado las siguientes reacciones adversas tras la autorización de Votrient para uso comercial. Entre ellas figuran notificaciones espontáneas de casos y eventos

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





adversos graves de estudios que siguen en curso, de estudios de farmacología clínica y de estudios exploratorios en indicaciones no autorizadas.

Tabla 4 Reacciones adversas identificadas tras la autorización para uso comercial

Infecciones e infestaciones

Frecuente Infecciones (con o sin neutropenia) (véase el apartado Advertencias y precauciones)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Infrecuente Policitemia

Infrecuente Microangiopatía trombótica (que abarca la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome urémico hemolítico (véase el apartado Advertencias y precauciones)

Trastornos del sistema nervioso

Rara Síndrome de encefalopatía posterior reversible (véase el apartado Advertencias y precauciones)

Trastornos gastrointestinales

Frecuente Flatulencia

Infrecuente Pancreatitis

Trastornos hepatobiliares

Frecuente Aumento de la  $\gamma$ -glutamyl-transferasa

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuente Artralgia

Frecuente Espasmos musculares

Trastornos oculares

Infrecuente Desprendimiento o desgarro de la retina

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Rara Neumopatía intersticial/neumonitis

Acta No. 19 de 2018 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 concepto emitido mediante Acta No. 06 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.9., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones recomienda aprobar las indicaciones como se encuentran a continuación y no como se conceptuaron en el Acta mencionada:

**Indicaciones:**

**Carcinoma de células renales:**

**Votrient®** está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado o metastásico (CCR).

**Sarcoma de tejidos blandos (STS)**

**Votrient®** está indicado para el tratamiento de pacientes con sarcoma de tejidos blandos avanzado (STS) que han recibido quimioterapia previa.

La eficacia no está demostrada en pacientes con tumor estromal gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés) o STS adipocítico.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 2017-PSB/GLC-0891-s del 18 de agosto de 2017 y la declaración sucinta 2017-PSB/GLC-0891-s del 18 de agosto de 2017 allegados mediante radicados 20181035055/201812080803

### 3.2.2 MOLÉCULAS COMPETIDORAS

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

Expediente : 20152334  
Radicado : 20181205858  
Fecha : 06/10/2018  
Interesado : Laboratorios La Santé

**Composición:**

Cada jeringa prellenada de 0.8mL contiene 40mg de Adalimumab

**Forma farmacéutica:**

Solución para Inyección

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



#### Indicaciones:

**Adultos:** Adalimumab está 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 psoriática y artritis temprana. 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. Tratamiento de la psoriasis en placas crónica moderada a severa. Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriática. 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, reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn. 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. En adultos hidradenitis supurativa (HS): 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. 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. 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. Artritis relacionada con

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



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 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

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



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%.

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

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



Frecuencia 1% a 10%: hipertensión, fibrilación auricular, arritmias, dolor torácico, enfermedad coronaria, trombosis venosa profunda, infarto del miocardio, palpitations, 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 cardiaca, accidente cerebro vascular, eritema multiforme, hepatitis B reactivación, leucemia, leucopenia, síndrome similar a lupus.

#### Interacciones:

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. 19 de 2018 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.

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), 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

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



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/m<sup>2</sup> 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 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.

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





Condición de venta:

Venta con fórmula médica / Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181205858
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181205858

**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.

**Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar los parámetros farmacocinéticos.**

**Presentar y explicar el criterio técnico para escoger 28,5% como diferencia mínima a detectar en el estudio fase 3 vs innovador.**

**Explicar por qué solicita indicaciones diferentes a las aprobadas para el producto de referencia sin aportar información adicional que lo sustente.**

**La Sala considera que en cuanto a la información de plan de gestión del riesgo, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.**

### **3.2.2.2. TARTUZ ® TRASTUZUMAB POLVO LIOFILIZADO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA**

Expediente : 20152560  
Radicado : 20181209111  
Fecha : 11/10/2018  
Interesado : Laboratorios La Santé

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



La salud  
es de todos

Minsalud

Fabricante : M/s Cadila Healthcare Ltd.,

**Composición:**

Cada vial contiene 440 mg de Trastuzumab

Cada vial contiene 150 mg de Trastuzumab

**Forma farmacéutica:**

Polvo liofilizado para reconstituir a solución

**Indicaciones:**

**Cáncer de mama metastásico (CMM):** Trastuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes con CMM con sobre-expresión 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. **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:**

**Cáncer de mama metastásico (CMM):** Trastuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes con CMM con sobre-expresión 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

Acta No. 19 de 2018 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](http://www.invima.gov.co)





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. 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.

#### Precauciones y advertencias:

**Precauciones:** el tratamiento con Trastuzumab debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes con cáncer. **Reacciones relacionadas con la infusión o la administración (RRI y RRA)** tras la administración de Trastuzumab: se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y reacciones relacionadas con la administración (RRA). Es posible que, desde el punto de vista clínico, resulte difícil distinguir las RRI y las RRA de las reacciones de hipersensibilidad. La premedicación puede reducir el riesgo de las RRI y de RRA. Entre las RRI y las RRA graves que se han notificado con la administración de Trastuzumab se encuentran: disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria, taquiarritmia supraventricular y urticaria. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRI y RRA. La interrupción de la infusión I.V. puede ayudar a controlar dichos síntomas; la infusión puede reanudarse cuando remitan los síntomas. Estos pueden tratarse con un analgésico y antipirético, como meperidina (petidina) o paracetamol, o con un antihistamínico, como difenhidramina. Las reacciones graves se han tratado satisfactoriamente con medidas de apoyo, como la administración de oxígeno, agonistas adrenérgicos  $\beta$  y corticosteroides. En raras ocasiones, estas reacciones han tenido un desenlace mortal. Los pacientes que padecen disnea en reposo debido al cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de sufrir una reacción mortal a la infusión. Por ello hay que tratar a estos pacientes con extrema precaución, sopesando en cada caso los riesgos y los posibles beneficios. **Reacciones pulmonares:** se han descrito eventos pulmonares graves con el uso de Trastuzumab por vía I.V.; estos eventos a veces tienen un desenlace mortal y pueden formar parte de una RRI o ser una reacción retardada. Asimismo se han referido

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



casos de neumopatía intersticial, como infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Entre los factores de riesgo asociados a la neumopatía intersticial se encuentran la administración previa o concomitante de otras terapias antineoplásicas asociadas a neumopatía intersticial, como los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo debida a complicaciones del cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de eventos pulmonares. Por consiguiente, no se debe administrar Trastuzumab a estos pacientes. Disfunción cardíaca - Consideraciones generales: los pacientes tratados con Trastuzumab pueden tener mayor riesgo de sufrir una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clase II-IV de la clasificación de New York Heart Ssociety [NYHA]) o una disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes tratados con Trastuzumab en monoterapia o en combinación con taxanos después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). Su intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con fallecimientos. Además, se debe tener especial precaución al tratar a pacientes con riesgo cardíaco elevado (por ejemplo: pacientes con hipertensión arterial, arteriopatía coronaria documentada, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), disfunción diastólica, edad avanzada). Las simulaciones del modelo poblacional indican que el trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 7 meses después de suspender el tratamiento con Trastuzumab bien sea por vía I.V. o S.C. Los pacientes que reciben antraciclinas tras interrumpir el tratamiento con Trastuzumab posiblemente tienen también un mayor riesgo de disfunción cardíaca. En la medida de lo posible, los médicos deberán evitar la terapia con antraciclinas hasta 7 meses después de concluida la administración del Trastuzumab. Si se utilizan antraciclinas, se controlará estrechamente la función cardíaca del paciente. Los pacientes aptos para el tratamiento con Trastuzumab, sobre todo los que hayan recibido previamente alguna antraciclina, deben someterse a una evaluación cardíaca inicial que comprenda la anamnesis y la exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA). El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes que desarrollen una disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. La evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su finalización, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Trastuzumab. Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) cae 10 puntos respecto al valor inicial o hasta un valor <50%, se suspenderá la administración del Trastuzumab y se repetirá la evaluación de la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si la FEVI no mejora o incluso empeora, o si el paciente ha

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



presentado una insuficiencia cardíaca importante desde el punto de vista clínico, se planteará decididamente la suspensión del Trastuzumab, a no ser que se considere que los beneficios superan los riesgos en el paciente afectado. Se debe controlar con mayor frecuencia (por ejemplo, cada 6-8 semanas) a los pacientes que presenten una disfunción cardíaca asintomática. Si muestran una reducción mantenida de la función ventricular izquierda pero siguen estando asintomáticos, el médico debe plantearse la posibilidad de suspender el tratamiento si no se evidencia ningún beneficio clínico con Trastuzumab. No se ha estudiado prospectivamente la seguridad de la reanudación o la continuación del tratamiento con Trastuzumab en pacientes que hayan sufrido una disfunción cardíaca. Si durante el tratamiento con Trastuzumab desarrolla el paciente una insuficiencia cardíaca sintomática, se debe administrar el tratamiento habitual para esta afección. En los ensayos clínicos la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca, consistente en un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o un bloqueador de los receptores de angiotensina y un bloqueador adrenérgico  $\beta$ . La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos del beneficio clínico de Trastuzumab prosiguieron el tratamiento sin sufrir nuevos eventos cardíacos clínicos. Cáncer de mama metastásico (CMM): Trastuzumab y las antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento del CMM. Cáncer de mama precoz (CMP): en las pacientes con CMP, la evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su conclusión, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Trastuzumab. Se recomienda prolongar la vigilancia de las pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas, evaluando su estado una vez al año hasta que hayan transcurrido 5 años desde la última administración de Trastuzumab, o durante más tiempo si se observa un descenso continuo de la FEVI. Se excluyó de los estudios clínicos con Trastuzumab como tratamiento adyuvante del cáncer de mama a las pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, angina de pecho que requiriese medicación, insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-IV según la clasificación de la NYHA) o antecedentes de esta afección, otras miocardiopatías, arritmia cardíaca que precisara medicación, valvulopatía cardíaca clínicamente significativa, hipertensión arterial mal controlada (podían participar pacientes con hipertensión arterial controlada con la medicación habitual) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos. Tratamiento adyuvante: Trastuzumab y las antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante. En pacientes con CMP se observó un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando Trastuzumab I.V. se administró después de la quimioterapia con antraciclinas, en comparación con la administración con un régimen sin

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



antraciclinas, como el docetaxel y el carboplatino. La incidencia fue más pronunciada cuando Trastuzumab I.V. se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los eventos cardíacos sintomáticos tuvieron lugar en los 18 primeros meses. Los factores de riesgo de eventos cardíacos identificados en cuatro estudios a gran escala del uso en el tratamiento adyuvante fueron los siguientes: edad avanzada (>50 años), FEVI inicial bajo y en descenso (<55%), FEVI bajo antes o después de iniciar el tratamiento con paclitaxel, el tratamiento con Trastuzumab, y uso previo o concomitante de antihipertensores. En pacientes que recibieron Trastuzumab tras concluir la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció a una elevada dosis acumulada de antraciclinas administrada antes de comenzar el tratamiento con Trastuzumab y a un índice de masa corporal (IMC) alto (>25 kg/m<sup>2</sup>). Tratamiento neoadyuvante-adyuvante: en pacientes con CMP aptas para recibir tratamiento neoadyuvante-adyuvante se usará Trastuzumab junto con antraciclinas con precaución, y siempre y cuando no hayan recibido quimioterapia previamente. La dosis acumulada máxima de los regímenes terapéuticos con antraciclinas en dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m<sup>2</sup> (doxorubicina) o 360 mg/m<sup>2</sup> (epirubicina). Si la paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y Trastuzumab como tratamiento neoadyuvante, no se debe administrar ninguna quimioterapia antineoplásica adicional después de la cirugía. La experiencia clínica en el tratamiento neoadyuvante-adyuvante es limitada en pacientes mayores de 65 años. Alcohol bencílico: el alcohol bencílico, utilizado como conservante en el agua bacteriostática para inyectables de los viales multidosis de 440 mg, se ha asociado con toxicidad en recién nacidos y niños de hasta 3 años. Cuando se vaya a administrar Trastuzumab a un paciente con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, se debe reconstituir con agua para inyectables y utilizar una sola dosis por vial de Trastuzumab. Se desechará el contenido que no se haya utilizado.

Advertencias: Embarazo: Trastuzumab inhibe la proteína HER2 la cual tiene un papel importante en el desarrollo del embrión; por lo tanto, este medicamento no debe administrarse durante el embarazo a no ser que el posible beneficio para la madre justifique el riesgo para el feto. En algunas mujeres embarazadas tratadas con Trastuzumab se han descrito casos de alteración del crecimiento renal o de la función renal del feto en asociación con oligohidramnios, que en ocasiones se tradujo en una hipoplasia pulmonar del feto con desenlace mortal. Se advertirá a las mujeres en edad de procrear que han de utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Trastuzumab y al menos en los 7 meses siguientes a su conclusión. Se advertirá a las mujeres que se queden embarazadas de la posibilidad de daño fetal. Si se trata con Trastuzumab a una embarazada, o si una paciente queda

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



embarazada mientras recibe Trastuzumab o en los 7 meses posteriores a la administración de la última dosis, es conveniente que un equipo multidisciplinario realice una estrecha vigilancia. No se sabe si el Trastuzumab afecta a la capacidad reproductora. En estudios de reproducción en animales no se han evidenciado alteraciones de la fecundidad ni daños fetales. Lactancia: no se sabe si el trastuzumab pasa a la leche materna humana. Dado que la Inmunoglobulina G (IGg) pasa a la leche materna humana y se desconoce el posible daño para el lactante, debe evitarse la lactancia natural durante el tratamiento con Trastuzumab. Insuficiencia renal: la insuficiencia renal no afecta a la farmacocinética del trastuzumab. Efectos sobre el estado de alerta: no se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas; se advertirá a los pacientes que sufran síntomas relacionados con la infusión que no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que desaparezcan completamente los síntomas.

#### Reacciones adversas:

Reacciones adversas (en ensayos clínicos): Dado que el Trastuzumab se administra concomitantemente con otros agentes antineoplásicos y/o con radioterapia, es difícil determinar si existe relación causal entre un efecto adverso y un medicamento en especial.

Eventos adversos serios, incluidas reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia), reacciones de infusión (incluyendo mortalidad) y eventos pulmonares (síndrome de distrés respiratorio “ARDS”) han sido asociados con el uso de Trastuzumab; muchos de estos eventos pueden suceder con la primera infusión o dentro de las siguientes 24 horas. Igualmente se han documentado reacciones retardadas. Si se presenta disnea o hipotensión durante la administración deberá suspenderse hasta la resolución de los síntomas.

En ensayos clínicos publicados en la literatura así como en la información de prescripción de diferentes agencias regulatorias, han sido reportados varios efectos adversos los cuales se han clasificado de acuerdo con la frecuencia de reportes de la siguiente manera: >10%, 1 a 10% y <1%.

Frecuencia >10%: disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda, dolor, resfriado, cefalea, insomnio, mareo, rash cutáneo, náusea, vómito, diarrea, dolor y malestar abdominal, anorexia, infecciones, debilidad general, dolor lumbar, tos, disnea, rinitis y faringitis, fiebre.

Frecuencia del 1% a 10%: edema periférico, falla cardiaca, taquicardia, hipertensión arterial, arritmias, palpitaciones, parestesias, neuritis periférica, neuropatía, acné,

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



prurito, constipación, dispepsia, infección urinaria, anemia y leucopenia; reacciones de hipersensibilidad, infecciones virales como influenza o herpes, artralgias, espasmos o dolores músculo-esqueléticos; rinosfaringitis, sinusitis, rinitis, infección de las vías respiratorias superiores.

Frecuencia <1%: síndrome de distrés respiratorio agudo, ambliopía, apnea, asma, ataxia, trastornos de la coagulación, cardiomiopatía, celulitis, confusión, coma, úlceras dérmicas, úlceras esofágicas, glomerulopatía, falla hepática, hepatitis, herpes zoster, hipotensión, hipoxia, leucemia, linfangitis, neutropenia, osteonecrosis, pancreatitis, fracturas patológicas, neumonía, fibrosis pulmonar, falla renal, convulsiones, titoiditis.

Insuficiencia cardíaca: el tratamiento con Trastuzumab eleva el riesgo de desarrollar Insuficiencia cardíaca Congestiva (ICC - New York Heart Association [NYHA] Clase II-IV) o de disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado principalmente en pacientes tratados con Trastuzumab en monoterapia o en combinación con paclitaxel o docetaxel, en especial después de quimioterapia con una antraciclina (doxorubicina o epirubicina). Estos pueden ser de moderados a graves y en algunas ocasiones han sido fatales. De igual forma se debe tener especial precaución cuando se administre Trastuzumab a pacientes con elevado riesgo cardíaco como hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias, ICC, FEVI <55%, edad avanzada

La función cardíaca debe ser monitorizada periódicamente en todos los pacientes durante el tratamiento. Todos los candidatos para el tratamiento con Trastuzumab, pero especialmente aquellos tratados previamente con antraciclina y ciclofosfamida deben ser sometidos a examen cardíaco basal que incluya electrocardiograma (ECG), ecocardiograma y/o angiografía radioisotópica (MUGA) o resonancia magnética. Estas pruebas cardíacas deben repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras la interrupción, hasta los 24 meses después de la última dosis de Trastuzumab. Trastuzumab puede persistir en el torrente circulatorio hasta 7 meses después de finalizado el tratamiento. Tras la supresión del tratamiento con Trastuzumab, los pacientes que reciban antraciclinas pueden tener un mayor riesgo de padecer disfunción cardíaca. De ser posible debe evitarse el tratamiento basado en antraciclinas hasta 7 meses después de haber finalizado el tratamiento con Trastuzumab; en caso de prescribir antraciclinas, se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

Reacciones pulmonares: Se han descrito eventos pulmonares graves con el uso de Trastuzumab por vía I.V. Estos eventos pueden desencadenar un desenlace mortal y

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





formar parte de una RRI o ser una reacción retardada. De igual forma se han documentado casos de neumopatía intersticial como infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Entre los factores de riesgo asociados a neumopatía intersticial se encuentran la administración previa o concomitante de otras terapias antineoplásicas asociadas a neumopatía intersticial, como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo debida a complicaciones avanzadas del cáncer o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de eventos pulmonares, por lo que no se debe administrar Trastuzumab a estos pacientes

#### Interacciones:

Trastuzumab no debe administrarse concomitantemente con antraciclinas, belimumab e inmunosupresores dado que el Trastuzumab puede elevar los niveles sanguíneos de estos medicamentos.

#### Vía de administración:

Intravenosa (I.V)

#### Dosificación y Grupo etario:

Dosificación: Uso exclusivamente intravenoso. Pauta semanal: Dosis de carga: La dosis de carga inicial recomendada es de 4 mg/kg, administrados en infusión I.V. durante 90 minutos. Dosis posteriores: La dosis semanal recomendada es de 2 mg/kg. Si la dosis de carga inicial fue bien tolerada, las siguientes dosis pueden ser administradas en infusión de 30 minutos. Pauta alternativa cada 3 semanas: Dosis inicial de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg al cabo de 3 semanas; a continuación, 6 mg/kg cada 3 semanas, en infusión de aproximadamente 90 minutos. Si la dosis de carga inicial fue bien tolerada, las siguientes pueden ser administradas en infusión de 30 minutos. Duración del tratamiento: Las pacientes con CMM deben ser tratadas con hasta la progresión de la enfermedad. Las pacientes con CMP deben recibir tratamiento durante 1 año o hasta la recidiva de la enfermedad, según lo que suceda primero. En el CMP no se recomienda prolongar el tratamiento más allá de 1 año. Los pacientes con cáncer gástrico avanzado deben recibir Trastuzumab I.V. hasta la progresión de la enfermedad. Dosis omitidas: Formulación I.V.: Si el paciente omite una dosis de Trastuzumab durante una semana o menos, entonces se administrará cuanto antes la dosis de mantenimiento habitual (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg). No se debe esperar hasta el siguiente ciclo programado. Las dosis de mantenimiento posteriores (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg) deben administrarse según la pauta original. Si el paciente omite una dosis

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



de Trastuzumab durante más de una semana, debe recibir una nueva dosis de carga en infusión de aproximadamente 90 minutos (pauta semanal: 4 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 8 mg/kg). Las dosis de mantenimiento posteriores (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg) se administrarán luego conforme a la pauta original. Los pacientes pueden continuar el tratamiento mientras presenten mielodepresión reversible inducida por la quimioterapia, pero es preciso vigilarlos estrechamente para detectar posibles complicaciones de neutropenia en este periodo. Deben observarse las instrucciones específicas para reducir o mantener la dosis de quimioterapia. No se requiere de ajustes en las dosis para pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Grupo etario: Adultos mayores de 18 años.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica / Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181209111
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181209111

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

**Allegar estudios clínicos con mayor tiempo de seguimiento de acuerdo al desenlace principal seleccionado.**

**Allegar los parámetros farmacocinéticos/farmacodinámico comparativos.**

**Explicar si el estudio anexo permite sacar conclusiones acerca de la farmacodinamia del producto y de ser así justificar el tamaño de muestra para este parámetro.**

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



**Explicar por qué solicita indicaciones diferentes a las aprobadas para el producto de referencia sin aportar informacional adicional que lo sustente.**

**La Sala considera que en cuanto a la información de plan de gestión del riesgo, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.**

### **3.2.2.3. ABXEDA**

Expediente : 20152642  
Radicado : 20181210745  
Fecha : 12/10/2018  
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S  
Fabricante : Sinergium Biotech S.A

Composición:

Bevacizumab solución concentrada para infusión 400 mg / vial (16 mL): Bevacizumab 400 mg;  $\alpha$ ,  $\alpha$ -trehalose dihydrate 960,0 mg; Sodium Phosphate (monobasic, monohydrate) 92,8 mg; Sodium Phosphate (dibasic, anhydrous) 19,2 mg, polysorbate 20 6,4 mg; agua para inyección c.s. 16 mL.

Bevacizumab solución concentrada para infusión 100 mg / vial (4 mL): Bevacizumab 100 mg;  $\alpha$ ,  $\alpha$ -trehalose dihydrate 240,0 mg; Sodium Phosphate (monobasic, monohydrate) 23,2 mg; Sodium Phosphate (dibasic, anhydrous) 4,8 mg, polysorbate 20 1,6 mg; agua para inyección c.s. 4 mL.

Forma farmacéutica:

Solución concentrada para Infusión

Indicaciones:

Uso: Indicaciones etiquetadas

- Cáncer de cuello uterino, persistente/recurrente/ metastásico: Tratamiento del cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico (en combinación con paclitaxel y cisplatino o topotecan).
- Cáncer colorrectal, metastásico: tratamiento de primera o segunda línea del cáncer colorrectal metastásico (CCR) (en combinación con quimioterapia basada en fluorouracilo); tratamiento de segunda línea de CRC metastásico (en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina-irinotecán o fluoropirimidina-oxaliplatino)

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



después de la progresión en un tratamiento de primera línea que contiene bevacizumab.

Limitaciones de uso: No indicado para el tratamiento adyuvante del cáncer de colon.

- Glioblastoma, recurrente: tratamiento del glioblastoma recurrente
- Glioblastoma, progresivo: tratamiento del glioblastoma (como agente único) en pacientes con enfermedad progresiva
- Cáncer de pulmón no microcítico, no escamoso: tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón no microcítico no resecable, localmente avanzado, recurrente o metastásico no escamoso (NSCLC) (en combinación con carboplatino y paclitaxel).
- Ovárico (epitelial), trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario (Avastin): Enfermedad en estadio III o IV, después de una resección quirúrgica inicial: tratamiento de ovario epitelial en estadio III o IV, trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario después de la resección quirúrgica inicial (en combinación con carboplatino y paclitaxel, seguido de bevacizumab como agente único).

Recurrente resistente al platino: tratamiento del ovario epitelial recurrente resistente a platino, trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario (en combinación con paclitaxel, doxorubicina [liposomal] o topotecán) en pacientes que no recibieron más de 2 regímenes de quimioterapia previos.

Recurrente sensible al platino: tratamiento del ovario epitelial recurrente sensible al platino, trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario (en combinación con carboplatino y paclitaxel o con carboplatino y gemcitabina y luego seguido por un solo agente de bevacizumab).

- Carcinoma de células renales, metastásico: Tratamiento del carcinoma de células renales metastásico (RCC) (en combinación con interferón alfa).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad: a bevacizumab; a cualquier componente de la formulación; a productos de células de ovario de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.
- Metástasis al SNC sin tratamiento
- Embarazo

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



Precauciones y advertencias:

- **Perforación/fístula gastrointestinal:** La perforación gastrointestinal (a veces fatal) en pacientes que reciben productos de bevacizumab varía entre 0.3% y 3%; suspender los productos de bevacizumab en pacientes con perforación GI. Una mayor incidencia de perforación GI se asocia con antecedentes de radiación pélvica previa. La mayoría de los casos de perforación GI ocurrieron dentro de los 50 días de la primera dosis de bevacizumab. La perforación puede complicarse por abscesos intraabdominales, formación de fístulas y / o desviación del requerimiento de ostomía. Las fístulas serias (incluidas fístulas traqueoesofágicas, broncopleurales, biliares, vaginales, renales y vesicales) se han reportado con mayor incidencia en pacientes que reciben productos de bevacizumab (en comparación con pacientes que reciben quimioterapia), y la mayor incidencia ocurre en pacientes con cáncer de cuello uterino. La mayoría de las fístulas ocurrieron dentro de los 6 meses posteriores a la primera dosis de bevacizumab. Los pacientes que desarrollan fístula vaginal gastrointestinal también pueden tener obstrucción intestinal que requiere intervención quirúrgica y desviación de la ostomía. Evite los productos de bevacizumab en pacientes con cáncer de ovario con evidencia de afectación recto-sigmoidea (mediante examen pélvico) o afectación intestinal (en la tomografía computarizada) o síntomas clínicos de obstrucción intestinal. Descontinuar en pacientes que desarrollan perforación gastrointestinal, fístula traqueoesofágica, cualquier fístula de grado 4 o formación de fístulas que involucre cualquier órgano interno.
- **Insuficiencia cardíaca:** en una declaración científica de la American Heart Association, se ha determinado que bevacizumab es un agente que puede causar toxicidad miocárdica directa reversible o exacerbar la disfunción miocárdica subyacente (magnitud: moderado / mayor) (AHA [Página 2016]). Bevacizumab no está indicado para su uso en combinación con quimioterapia basada en antraciclina. La incidencia de disfunción ventricular izquierda grado  $\geq 3$  fue mayor en los pacientes que recibieron bevacizumab con quimioterapia en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia sola (1% frente a 0,6%). Entre los pacientes que recibieron terapia previa con antraciclina, la incidencia de insuficiencia cardíaca fue más alta en los pacientes que recibieron bevacizumab con quimioterapia, en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia sola (4% frente a 0,6%). En pacientes no tratados previamente con neoplasia maligna hematológica, la incidencia de insuficiencia cardíaca y la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) disminuyeron en los pacientes que recibieron bevacizumab con quimioterapia basada en antraciclina (en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia basada en antraciclina sola). La proporción de pacientes con una disminución de FEVI (desde el inicio) de  $\geq 20\%$  o una disminución desde el inicio del 10% hasta  $<50\%$  fue

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



mayor en los pacientes que recibieron bevacizumab con quimioterapia en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia sola (10% frente a 5%) . El tiempo hasta el inicio de la disfunción del ventrículo izquierdo o la IC fue de 1 a 6 meses después de la primera dosis de bevacizumab en la mayoría de los pacientes; La insuficiencia cardíaca se resolvió en casi dos tercios de los pacientes. Suspender los productos de bevacizumab en pacientes que desarrollan insuficiencia cardíaca.

- **Hemorragia:** La hemorragia grave o mortal, que incluye hemoptisis, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, hemorragia del sistema nervioso central, epistaxis y hemorragia vaginal, se produce hasta 5 veces más frecuentemente en pacientes que reciben productos de bevacizumab. No administre productos de bevacizumab a pacientes con antecedentes recientes de hemoptisis ( $\geq 2.5$  ml de sangre roja). Interrumpir en pacientes que desarrollan hemorragia grado 3 a 4. Se ha informado hemorragia pulmonar grave o mortal en casi un tercio de los pacientes que recibieron bevacizumab más quimioterapia para el cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) con histología de células escamosas (no una indicación aprobada por la FDA), así como una pequeña porción de NSCLC con histología no escamosa; mientras que no ocurrieron casos en pacientes que recibieron solo quimioterapia. Las hemorragias menores, incluida la epistaxis de grado 1, pueden ocurrir comúnmente.
- **Hipertensión:** Bevacizumab puede causar y / o empeorar la hipertensión. La incidencia de hipertensión severa aumenta con los productos de bevacizumab. Controle la hipertensión con terapia antihipertensiva. Monitoree la PA cada 2 a 3 semanas durante el tratamiento con bevacizumab y regularmente después de la interrupción si ocurre o empeora la hipertensión inducida por bevacizumab. Retener el tratamiento con bevacizumab en pacientes con hipertensión grave que no esté controlado con el tratamiento médico (reanude bevacizumab después de controlar la presión arterial). Interrumpa los productos de bevacizumab en pacientes que experimenten una crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.
- **Reacciones a la infusión:** pueden aparecer reacciones a la infusión (p. Ej., Hipertensión, crisis hipertensiva [asociadas con signos / síntomas neurológicos], sibilancias, desaturación de oxígeno, hipersensibilidad [grado 3], dolor en el pecho, escalofríos, cefalea, diaforesis) con la primera infusión (poco frecuente); las reacciones severas fueron raras. Disminuya la velocidad de infusión para reacciones de infusión leves / clínicamente insignificantes. Interrumpir la infusión para reacciones de infusión clínicamente significativas y considerar la reanudación a una velocidad más lenta después de la resolución. Suspender el bevacizumab para la reacción de

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



infusión severa y administrar la terapia médica apropiada (por ejemplo, epinefrina, corticosteroides, antihistamínicos intravenosos, broncodilatadores y/o oxígeno).

- **Mortalidad:** Bevacizumab, en combinación con quimioterapia (o terapia biológica), se asocia con un mayor riesgo de mortalidad relacionada con el tratamiento; se identificó un mayor riesgo de eventos adversos fatales en un metaanálisis de 16 ensayos en el que se utilizó bevacizumab para el tratamiento de diversos cánceres (cáncer de mama, cáncer colorrectal, NSCLC, cáncer de páncreas, cáncer de próstata y cáncer de células renales) y se comparó a la quimioterapia sola (Ranpura 2011).
- **Fascitis necrosante:** se han notificado casos de fascitis necrotizante, incluidas muertes, en pacientes que reciben bevacizumab, generalmente secundarios a complicaciones de cicatrización de heridas, perforación GI o formación de fístulas. Descontinuar en pacientes que desarrollan fascitis necrosante.
- **Eventos adversos oculares:** se han informado infecciones oculares graves y pérdida de la visión debido a la endoftalmítis por administración intravítrea (uso / ruta sin indicación).
- **Osteonecrosis de la mandíbula (ONJ):** según un documento de posición de la Asociación Americana de Cirujanos Maxilofaciales (AAOMS), la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con la medicación (MRONJ) se ha asociado con bisfosfonatos y otros agentes antirresortivos (denosumab) y antiangiogénico agentes (p. ej., bevacizumab, sunitinib) usados para el tratamiento de osteoporosis o malignidad. Los agentes antiangiogénicos, cuando se administran de forma concomitante con agentes antirresortivos, se asocian con un mayor riesgo de ONM. Otros factores de riesgo para MRONJ incluyen cirugía dentoalveolar (por ejemplo, extracción dental, implantes dentales), enfermedad dental inflamatoria preexistente y el uso concomitante de corticosteroides. El AAOMS sugiere que, si es médicamente permisible, el inicio de los agentes antiangiogénicos para el tratamiento del cáncer debe retrasarse hasta alcanzar la salud dental óptima (si se requieren extracciones, la terapia con antiangiogénesis debe retrasarse hasta que el sitio de extracción se haya mucosalizado o hasta después de una cicatrización ósea adecuada). Una vez que se inicia la terapia antiangiogénica para la enfermedad oncológica, se deben evitar los procedimientos que involucran lesiones óseas directas y la colocación de implantes dentales. Los pacientes que desarrollan ONM durante el tratamiento deben recibir atención de un cirujano oral (AAOMS [Ruggiero 2014]). También se han notificado

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



casos de ONM no mandibular en pacientes pediátricos que recibieron bevacizumab (el bevacizumab no está aprobado para uso en pacientes pediátricos).

- **Insuficiencia ovárica:** en las mujeres premenopáusicas con tumores sólidos que reciben terapia adyuvante, la incidencia de insuficiencia ovárica fue del 34% para el bevacizumab con quimioterapia versus el 2% para la quimioterapia sola. La recuperación de la función ovárica (reanudación de la menstruación, prueba de embarazo de  $\beta$ -HCG sérica positiva o nivel de FSH  $<30$  mUI / ml) en todos los puntos en el período posterior al tratamiento después de la interrupción del bevacizumab se demostró en aproximadamente una quinta parte de las mujeres que recibieron bevacizumab. Se desconocen los efectos a largo plazo del bevacizumab sobre la fertilidad. Las mujeres con potencial reproductivo deben ser informadas del riesgo potencial de falla ovárica antes del inicio del bevacizumab.
- **Síndrome de encefalopatía reversible posterior:** se han notificado casos de síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES). Los síntomas (que incluyen dolor de cabeza, convulsiones, confusión, letargo, ceguera u otra visión o trastornos neurológicos) pueden ocurrir de 16 horas a 1 año después del inicio del tratamiento. PRES también puede estar asociado con hipertensión leve a severa. La resonancia magnética es necesaria para confirmar el diagnóstico de PRES. Suspender los productos de bevacizumab en pacientes que desarrollan PRES. La resolución de los síntomas generalmente ocurre unos días después de la interrupción; sin embargo, las secuelas neurológicas pueden permanecer. La seguridad de la reiniciación del tratamiento después de PRES no se conoce.
- **Proteinuria/síndrome nefrótico:** los productos de Bevacizumab se asocian con una mayor incidencia y severidad de proteinuria. Grado 3 (tiras reactivas para la orina 4+ o  $> 3.5$  g proteínas / 24 horas) y proteinuria grado 4 (síndrome nefrótico) han ocurrido en estudios clínicos. La incidencia global de todos los grados de proteinuria en un estudio fue del 20%. La mediana de aparición de proteinuria fue de 5,6 meses (rango: 0,5 a 37 meses) después de la iniciación de bevacizumab y el tiempo medio de resolución fue  $\sim 6$  meses. La proteinuria no se resolvió en el 40% de los pacientes después de una mediana de seguimiento de 11,2 meses y requirió la interrupción del bevacizumab en casi un tercio de los pacientes. Un análisis conjunto de 7 estudios encontró que el 5% de los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia experimentaron grados 2 a 4 de proteinuria (tira reactiva de orina 2+ o  $> 1$  g de proteína / 24 horas o síndrome nefrótico), que se resolvió en casi tres cuartos de pacientes; bevacizumab se reinició en el 42% de los pacientes, aunque casi la mitad de los pacientes que reiniciaron experimentaron proteinuria recurrente grados 2

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





a 4. Síndrome nefrótico ha ocurrido (raramente) en pacientes que reciben bevacizumab, a veces con resultado fatal. En algunos casos, la biopsia renal de pacientes con proteinuria demostró hallazgos consistentes con microangiopatía trombótica. Un gran análisis retrospectivo que comparó el bevacizumab con la quimioterapia con la quimioterapia sola encontró tasas más altas de elevaciones séricas de creatinina (1,5 a 1,9 veces el valor inicial) en pacientes que recibieron bevacizumab; la creatinina sérica no volvió a la línea de base en aproximadamente un tercio de los pacientes que recibieron bevacizumab. Controle la proteinuria (mediante análisis de orina en tiras en serie) para determinar el desarrollo de proteinuria o el empeoramiento de la proteinuria durante el tratamiento con bevacizumab. Evaluar aún más con una recolección de orina de 24 horas para  $\geq 2$  + lecturas de la varilla de medición de la orina. Retener bevacizumab para proteinuria  $\geq 2$  g / 24 horas; reanudar cuando  $< 2$  g / 24 horas. Suspender los productos de bevacizumab en pacientes que desarrollan síndrome nefrótico. La proporción proteína / creatinina en la orina (UPCR) no parece correlacionarse con la proteína urinaria de 24 horas.

- Tromboembolismo: los productos de Bevacizumab se asocian con una mayor incidencia de eventos tromboembólicos arteriales (ATE), que incluyen infarto cerebral, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, isquemia múltiple, angina de pecho y otros ATE, cuando se usan en combinación con quimioterapia. La incidencia más alta de ATE ocurrió en pacientes con glioblastoma. La historia de ATE, diabetes o  $\geq 65$  años de edad puede presentar un riesgo aún mayor. Aunque los pacientes con cáncer ya están en riesgo de TEV, un metanálisis de 15 ensayos controlados ha demostrado un mayor riesgo de TEV en pacientes que recibieron bevacizumab (Nalluri 2008). Los pacientes que recibieron bevacizumab más quimioterapia tuvieron una mayor incidencia de TEV de grado 3 o superior en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia sola. Suspender el bevacizumab en pacientes con TEE grave o TEV de grado 4, incluida embolia pulmonar (se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con bevacizumab después de un TE).

- Complicaciones de cicatrización de heridas: La incidencia de curación de heridas y complicaciones quirúrgicas, incluidas las complicaciones graves y fatales, aumenta en los pacientes que reciben productos de bevacizumab; discontinuar en pacientes que desarrollan complicaciones de curación de heridas que requieren intervención médica. Retenga los productos de bevacizumab por lo menos 28 días antes de la cirugía electiva. No administre productos bevacizumab durante al menos 28 días después de la cirugía y hasta que la herida quirúrgica esté completamente cicatrizada. En un estudio controlado en el cual bevacizumab no se administró dentro de los 28 días de procedimientos quirúrgicos mayores, la incidencia de

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



complicaciones de curación de heridas (incluidas complicaciones graves / mortales) fue mayor en pacientes con mCRC que se sometieron a cirugía mientras recibían bevacizumab en comparación con pacientes que no recibieron bevacizumab. En un estudio clínico controlado en pacientes con glioblastoma recidivante o recidivante, la incidencia de eventos de curación de heridas fue mayor en los pacientes que recibieron bevacizumab en comparación con los pacientes que no recibieron bevacizumab. En una revisión retrospectiva de las colocaciones del dispositivo de acceso venoso central (un procedimiento menor), se observó un mayor riesgo de dehiscencia de la herida cuando la colocación del puerto y la administración de bevacizumab se separaron en <14 días (Erinjeri 2011). Si es posible, puede ser más apropiado esperar hasta por lo menos 6 a 8 semanas después de la interrupción del bevacizumab para procedimientos quirúrgicos mayores (Cortes 2012; Gordon 2009).

#### Preocupaciones relacionadas con la enfermedad:

- **Insuficiencia renal:** se observó un aumento en la presión arterial diastólica y sistólica en una revisión retrospectiva de pacientes con insuficiencia renal (ClCr  $\leq 60$  ml / minuto) que recibieron bevacizumab para el cáncer de células renales (Gupta 2011).
- **Problemas concurrentes de terapia con medicamentos:** Interacciones medicamentosas: pueden existir interacciones potencialmente significativas, que requieren ajuste de dosis o frecuencia, monitoreo adicional y / o selección de terapia alternativa. Consulte la base de datos de interacciones de medicamentos para obtener información más detallada.

#### Poblaciones especiales:

- **Ancianos:** los pacientes  $\geq 65$  años de edad tienen una mayor incidencia de eventos tromboticos arteriales.
- **Parámetros de monitoreo**
  - Controle la presencia de proteinuria / síndrome nefrótico con una tira reactiva de orina; recoger orina de 24 horas en pacientes con lectura  $\geq 2 +$ . Controle la presión arterial cada 2 a 3 semanas; más frecuentemente si la hipertensión se desarrolla durante la terapia; continúe controlando la presión arterial después de suspenderla debido a la hipertensión inducida por bevacizumab. Controle de cerca durante la infusión los signos / síntomas de una reacción a la infusión. Monitoree signos / síntomas de perforación GI o fístula (incluyendo dolor abdominal, estreñimiento, vómitos y fiebre), hemorragia (incluyendo epistaxis, hemoptisis, GI y / o sangrado del

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



SNC), tromboembolismo (arterial y venoso), complicaciones de curación de heridas, e insuficiencia cardíaca.

□ AMD (uso no indicado en la etiqueta): monitoree la presión intraocular y la perfusión de la arteria retiniana. Monitoree los signos / síntomas de endoftalmitis infecciosa y desprendimiento de retina (AAO 2011).

□ Edema macular diabético (uso no indicado en la etiqueta): monitoree la agudeza visual, el grosor del subcampo central y la presión intraocular; monitorear signos / síntomas de endoftalmitis infecciosa, cataratas y desprendimiento de retina (AAO 2016).

□ Telangiectasia hemorrágica hereditaria (uso no indicado en la etiqueta): mediciones del gasto cardíaco y respuesta radiológica hepática (mediante ecografía y exámenes de TC hepática) antes del tratamiento inicial y a los 3 y 6 meses después de la primera dosis.

• Consideraciones sobre el embarazo: Con base en los hallazgos en los estudios de reproducción animal y en el mecanismo de acción, bevacizumab puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. La información de los informes posteriores a la comercialización después de la exposición durante el embarazo es limitada. Las mujeres con potencial reproductivo deben usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante 6 meses después de la última dosis de bevacizumab. El tratamiento con bevacizumab también puede aumentar el riesgo de insuficiencia ovárica y afectar la fertilidad; se desconocen los efectos a largo plazo sobre la fertilidad.

Reacciones adversas:

Porcentajes informados como monoterapia y como parte de los regímenes de quimioterapia de combinación. Algunos estudios solo informaron toxicidades hematológicas grados  $\geq 4$  y toxicidades no hematológicas grados  $\geq 3$ .

> 10%:

Cardiovascular: Hipertensión (19% a 42%), tromboembolismo venoso (secundario: 21%; con anticoagulantes orales), edema periférico (15%), hipotensión (7% a 15%), tromboembolismo venoso (8% a 14%), trombosis arterial (6%)

Sistema nervioso central: fatiga (33% a 82%), dolor (8% a 62%), dolor de cabeza (22% a 49%), mareos (13% a 26%), insomnio (21%), trastorno del gusto (14 % a 21%), neuropatía sensorial periférica (17% a 18%), ansiedad (17%), miastenia (13%)

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



Dermatológico: alopecia (6% a 32%), dermatitis exfoliativa (23%), eritrodisestesia palmo-plantar (11%), xeroderma (7%)

Endocrino y metabólico: insuficiencia ovárica (34%), hiperglucemia (26% a 31%), hipomagnesemia (24% a 27%), pérdida de peso (15% a 21%), hiponatremia (17% a 19%), hipoalbuminemia (11% a 16%), hipocalcemia (12%)

Gastrointestinal: náuseas (72%), dolor abdominal (33% a 61%), vómitos (33% a 52%), anorexia (35% a 43%), estreñimiento (40%), diarrea (21% a 39%), disminución del apetito (34% a 35%), estomatitis (15% a 33%), hemorragia gastrointestinal (19% a 24%), dispepsia (17% a 24%), inflamación de la mucosa (13% a 15%)

Genitourinario: proteinuria (4% a 36%, inicio mediano: 5,6 meses, tiempo medio de resolución: 6,1 meses), infección del tracto urinario (22%), dolor pélvico (14%)

Hematológico y oncológico: trombocitopenia (5% a 58%; grado 3/4: 40%), hemorragia (40%; grados 3/4: ≤7%), leucopenia (grados 3/4: 37%), hemorragia pulmonar (4% a 31%), neutropenia (12%; grados ≥3: 8% a 27%, grado 4: 27%), hematoma (17%), linfocitopenia (12%; grados 3/4: 6%)

Infección: infección (55%; grave: 7% a 14%; neumonía, infección por catéter o infección de la herida)

Neuromuscular y esquelético: Artralgia (28% a 45%), mialgia (19% a 29%), dolor en las extremidades (25%), dolor de espalda (12% a 21%), disartria (8% a 14%)

Renal: aumento de la creatinina sérica (13% a 16%)

Respiratorio: epistaxis (17% a 55%), infección del tracto respiratorio superior (40% a 47%), tos (26% a 30%), disnea (25% a 30%), rinitis alérgica (17%), dolor orofaríngeo (16%), sinusitis (7% a 15%), signo nasal y síntomas (trastorno de la mucosa: 14%), rinitis (3% a > 10%)

Varios: complicación de la herida postoperatoria (incluida la dehiscencia, 1% a 15%)

1% a 10%:

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



Cardiovascular: trombosis (8% a 10%), trombosis venosa profunda (6% a 9%), dolor de pecho (8%), trombosis intraabdominal (venosa, grados 3/4: 3%), síncope (grados 3 / 4: 3%), disfunción ventricular izquierda (grados 3/4: 1%), embolia pulmonar (1%)

Sistema nervioso central: trastorno de la voz (5% a 13%)

Dermatológico: enfermedad de las uñas (10%), úlcera dérmica (6%), celulitis (grados 3/4: 3%), acné vulgar (1%)

Endocrino y metabólico: deshidratación (grados 3/4: 4% a 10%), hipercalemia (9%), hipocalemia (grados 3/4: 7%)

Gastrointestinal: Hemorroides (8%), xerostomía (4% a 7%), hemorragia gingival (menor, 2% a 7%), dolor rectal (6%), colitis (1% a 6%), obstrucción intestinal (grados 3 / 4: 4%), perforación gastrointestinal ( $\leq 3\%$ ), enfermedad por reflujo gastroesofágico (2%), gingivitis (2%), úlcera de la mucosa oral (2%), fístula gastrointestinal ( $\leq 2\%$ ), gastritis (1%), dolor gingival (1%)

Genitourinario: hemorragia vaginal (4%)

Hematológico y oncológico: neutropenia febril (5%), infección neutropénica (grados 3/4: 5%), hemorragia (SNC, 5%)

Hepático: aumento de AST en suero (15%)

Infección: Absceso (diente, 2%)

Neuromuscular y esquelético: Debilidad (grados 3/4: 10%), dolor de cuello (9%)

Oftálmico: visión borrosa (2%)

Ótico: Tinnitus (2%), sordera (1%)

Respiratorio: Rinorrea (10%), congestión nasal (8%), neumonitis (grados 3/4: 5%)

Varios: Fístula (gastrointestinal-vaginal, 8%), fístula (anal, 6%), reacción relacionada con la infusión ( $< 3\%$ ), fístula ( $\leq 2\%$ )

1% a 10%:

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



Cardiovascular: trombosis (8% a 10%), trombosis venosa profunda (6% a 9%), dolor de pecho (8%), trombosis intraabdominal (venosa, grados 3/4: 3%), síncope (grados 3 / 4: 3%), disfunción ventricular izquierda (grados 3/4: 1%), embolia pulmonar (1%)

Sistema nervioso central: trastorno de la voz (5% a 13%)

Dermatológico: enfermedad de las uñas (10%), úlcera dérmica (6%), celulitis (grados 3/4: 3%), acné vulgar (1%)

Endocrino y metabólico: deshidratación (grados 3/4: 4% a 10%), hipercalemia (9%), hipocalemia (grados 3/4: 7%)

Gastrointestinal: Hemorroides (8%), xerostomía (4% a 7%), hemorragia gingival (menor, 2% a 7%), dolor rectal (6%), colitis (1% a 6%), obstrucción intestinal (grados 3 / 4: 4%), perforación gastrointestinal ( $\leq 3\%$ ), enfermedad por reflujo gastroesofágico (2%), gingivitis (2%), úlcera de la mucosa oral (2%), fístula gastrointestinal ( $\leq 2\%$ ), gastritis (1%), dolor gingival (1%)

Genitourinario: hemorragia vaginal (4%)

Hematológico y oncológico: neutropenia febril (5%), infección neutropénica (grados 3/4: 5%), hemorragia (SNC, 5%)

Hepático: aumento de AST en suero (15%)

Infección: Absceso (diente, 2%)

Neuromuscular y esquelético: Debilidad (grados 3/4: 10%), dolor de cuello (9%)

Oftálmico: visión borrosa (2%)

Óticos: Tinnitus (2%), sordera (1%)

Respiratorio: Rinorrea (10%), congestión nasal (8%), neumonitis (grados 3/4: 5%)

Varios: Fístula (gastrointestinal-vaginal, 8%), fístula (anal, 6%), reacción relacionada con la infusión ( $< 3\%$ ), fistula ( $\leq 2\%$ )

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



<1%, post-comercialización y / o informes de casos:

Anafilaxia, úlcera anastomótica, angina de pecho, desarrollo de anticuerpos (anti-bevacizumab y neutralizantes), fístula vesical, fístula broncopleurales, infarto cerebral, hemorragia conjuntival, endoftalmitis (infecciosa y estéril), ojo malestar, dolor ocular, fístula del conducto biliar, fascitis necrosante fulminante, perforación de la vesícula biliar, úlcera gastrointestinal, anemia hemolítica (microangiopática, cuando se usa en combinación con sunitinib), hemoptisis, accidente cerebrovascular hemorrágico, hipersensibilidad, crisis hipertensiva, encefalopatía hipertensiva, aumento de la presión intraocular, inflamación del segmento anterior del ojo (síndrome del segmento anterior tóxico) (Sato 2010), necrosis intestinal, inflamación intraocular (iritis, vitritis), trombosis mesentérica, infarto de miocardio, perforación del tabique nasal, síndrome nefrótico, hiperemia ocular, osteonecrosis de la mandíbula, pancitopenia, pérdida permanente de la visión, poliserositis, hipertensión pulmonar, fístula rectal, insuficiencia renal, fístula renal, microangiopatía trombótica renal, desprendimiento de retina, hemorragia retiniana, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, sepsis, fístula traqueoesofágica, ataques isquémicos transitorios, fístula vaginal, alteración visual, hemorragia vítrea, opacidad vítrea.

Interacciones:

Antraciclinas: Bevacizumab puede potenciar el efecto cardiotoxico de las Antraciclinas. Evitar combinación

BCG (intravesical): los agentes mielosupresores pueden disminuir el efecto terapéutico de BCG (intravesical). Evitar combinación

Belimumab: los anticuerpos monoclonales pueden potenciar el efecto adverso / tóxico de Belimumab. Evitar combinación

Derivados de bisfosfonatos: los inhibidores de la angiogénesis (sistémicos) pueden potenciar el efecto adverso/tóxico de los derivados de bisfosfonatos. Específicamente, el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula puede aumentar. Controle la terapia

Cloranfenicol (oftálmico): puede potenciar el efecto adverso/tóxico de los agentes mielosupresores. Controle la terapia

Clozapina: los agentes mielosupresores pueden potenciar el efecto adverso/tóxico de Clozapina. Específicamente, el riesgo de neutropenia puede aumentar. Controle la terapia

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



Deferiprona: los agentes mielosupresores pueden potenciar el efecto neutropénico de la deferiprona. Evitar combinación

Dipirona: puede potenciar el efecto adverso / tóxico de los agentes mielosupresores. Específicamente, se puede aumentar el riesgo de agranulocitosis y pancitopenia. Evitar la combinación

Promazina: puede potenciar el efecto mielosupresor de los agentes mielosupresores. Controle la terapia

Sorafenib: Bevacizumab puede potenciar el efecto adverso/tóxico de sorafenib. Específicamente, puede aumentar el riesgo de reacción de la piel de la mano y el pie. Controle la terapia

Sunitinib: Puede potenciar el efecto adverso/tóxico de Bevacizumab. Específicamente, puede aumentar el riesgo de una forma específica de anemia, anemia hemolítica microangiopática (MAHA). Bevacizumab puede potenciar el efecto hipertensivo de sunitinib. Evitar combinación

Vía de administración:  
IV-Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Nota: No administrar BEVZ92 hasta al menos 28 días después de la cirugía y hasta que la herida esté completamente cicatrizada.

BEVZ92 debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Carcinoma metastásico de colon o recto (mCRC):

La dosis recomendada de BEVZ92, administrada como infusión intravenosa, es de 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 2 semanas o 7.5 mg/kg o 15 mg / kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta una toxicidad inaceptable.

Cáncer de mama metastásico (mBC):

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





La dosis recomendada de BEVZ92 es de 10 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 2 semanas o de 15 mg/ kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas como una perfusión intravenosa.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta una toxicidad inaceptable.

**Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC):**

BEVZ92 se administra además de la quimioterapia basada en platino hasta por 6 ciclos de tratamiento seguidos por BEVZ92 como agente único hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de BEVZ92 es de 7.5 mg/kg o 15 mg/ kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas como una infusión intravenosa.

Se ha demostrado el beneficio clínico en pacientes con CPCNP con dosis de 7,5 mg/kg y 15 mg/kg.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta una toxicidad inaceptable.

**Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (mRCC):**

La dosis recomendada de BEVZ92 es de 10 mg / kg de peso corporal administrados una vez cada 2 semanas como una infusión intravenosa.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta una toxicidad inaceptable.

**Ovárico epitelial, trompa de Falopio y cáncer primario de peritoneo:**

Tratamiento de primera línea: BEVZ92 se administra además de carboplatino y paclitaxel durante hasta 6 ciclos de tratamiento, seguido del uso continuado de BEVZ92 como agente único hasta la progresión de la enfermedad o durante un máximo de 15 meses o hasta toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes.

La dosis recomendada de BEVZ92 es de 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas como una infusión intravenosa.

Tratamiento de la enfermedad recurrente: BEVZ92 se administra en combinación con carboplatino y gemcitabina durante 6 ciclos y hasta 10 ciclos, seguido del uso

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



continuo de BEVZ92 como agente único hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de BEVZ92 es de 15 mg/ kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como una infusión intravenosa.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada: no se requiere ajuste de dosis en los ancianos.

Pacientes con insuficiencia renal: la seguridad y eficacia no se han estudiado en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática: la seguridad y eficacia no se han estudiado en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica: La seguridad y eficacia de bevacizumab en niños y adolescentes no han sido establecidas. No existe un uso relevante de bevacizumab en la población pediátrica en las indicaciones otorgadas. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones 5.1, 5.2 y 5.3, pero no se puede hacer ninguna recomendación sobre la posología.

El BEVZ92 no debe utilizarse en niños entre 3 años a 18 años con glioma recurrente o progresivo de grado alto debido a problemas de eficacia.

No se recomienda la reducción de la dosis para reacciones adversas. Si está indicado, la terapia debe interrumpirse permanentemente o suspenderse temporalmente como se describe en la sección 4.4.

Método de administración:

La dosis inicial debe administrarse durante 90 minutos como una infusión intravenosa. Si la primera infusión es bien tolerada, la segunda infusión se puede administrar durante 60 minutos. Si la infusión de 60 minutos es bien tolerada, todas las infusiones posteriores pueden administrarse durante 30 minutos.

No debe administrarse como una inyección o bolo intravenoso.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar el medicamento

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



Para obtener instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6. Las infusiones de BEVZ92 no deben administrarse ni mezclarse con soluciones de glucosa. Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto los mencionados en la sección 6.6.

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 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 considera que en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

**Justificar el tamaño de muestra para la comparación de eficacia.**

**El interesado debe aclarar si todos los estudios presentados fueron realizados con la misma formulación y mismo fabricante.**

**Allegar de forma explícita el resumen de los datos tabulados de todos los desenlaces primarios y secundarios planteados en el estudio presentado**

**La Sala considera que en cuanto a la información de plan de gestión del riesgo, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.**

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

Expediente : 20145203

Radicado : 20181097193 / 20181189230

Acta No. 19 de 2018 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 : 17/09/2018  
Interesado : Novartis de Colombia S.A.  
Fabricante : Lek Pharmaceuticals d.d. Ljubljana

**Composición:**

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

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

**Indicaciones:**

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

a) Linfoma no Hodgkin

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

b) Leucemia linfocítica crónica

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

c) Artritis reumatoide:

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

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



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

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

d)Poliangitis granulomatosa o poliangitis microscópica

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

Contraindicaciones:

No tome Rixathon si

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

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

Precauciones y advertencias:

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

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

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



insuficiencia cardíaca) o problemas de respiración.

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

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

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

Niños y adolescentes

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

Reacciones Adversas:

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

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

Reacciones a la infusión

Durante o dentro de las 2 primeras horas a partir de la primera infusión puede experimentar fiebre, escalofríos y temblores. Con menor frecuencia, algunos pacientes pueden experimentar dolor en el lugar de aplicación de la infusión, ampollas, picazón, náuseas, cansancio, dolor de cabeza, dificultades respiratorias, hinchazón de la lengua o garganta, picazón o goteo nasal, vómitos, sofocación o palpitations, ataque cardíaco o número bajo de plaquetas. Si padece de enfermedad cardíaca o angina, estas reacciones podrían empeorar. Infórmele a la

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



persona que le administra la infusión de inmediato si desarrolla alguno de estos síntomas, ya que tal vez sea necesario ralentizar o detener la administración de la infusión. Tal vez requiera tratamiento adicional como un antihistamínico o paracetamol. Cuando se detengan los síntomas, o mejore, se puede continuar con la infusión. Es menos probable que se produzcan estas reacciones después de la segunda infusión. Su médico puede decidir detener su tratamiento con Rixathon si estas reacciones son graves.

### Infecciones

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

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

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

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

### Reacciones cutáneas

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

Estos efectos secundarios son los siguientes:

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

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

- infecciones virales o bacterianas, bronquitis

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



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

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

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

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





- articulaciones o músculos, dolor en la espalda y cuello
- molestia general o sensación de incomodidad o cansancio, temblores, síntomas de gripe
- insuficiencia orgánica múltiple.

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

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

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

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

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

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

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



b) Si recibe tratamiento por artritis reumatoide

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

Otros efectos secundarios raramente informados debido al rituximab incluyen la disminución del número de glóbulos blancos en sangre (neutrófilos) que ayudan a combatir la infección. Algunas infecciones pueden ser graves

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

- indigestión
- Estreñimiento
- sarpullidos en la piel, incluido el acné o granos
- enrojecimiento de la piel
- nariz tapada

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



- músculos comprimidos o adoloridos
- dolor en los músculos o en las manos o pies
- nivel bajo de glóbulos rojos (anemia)
- cantidad baja de plaquetas en sangre
- aumento de la cantidad de potasio en la sangre
- cambios en el ritmo cardíaco, o latidos más rápidos que lo normal

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

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

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

#### Informes de efectos secundarios

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

#### Interacciones:

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

En particular, informe al doctor:

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

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



- si alguna vez ha tomado medicamentos que afectan su sistema inmune, como quimioterapia o medicamentos inmunosupresores.

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

Vía de administración: Infusion intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

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

Medicamentos administrados antes de cada dosis de Rixathon

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

En qué cantidad y con qué frecuencia recibirá su tratamiento

a) Si es tratado para linfoma no Hodking

- Si recibe Rixathon solo

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

- Si recibe Rixathon con quimioterapia

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

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

b) Si recibe tratamiento para leucemia linfocítica crónica

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

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



c) Si recibe tratamiento por artritis reumatoide

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

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

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

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018009541 emitido mediante Acta No. 08 de 2018, numeral 3.2.2.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante Radicado No. 20181097193

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

### 3.2.2.5. PANZYGA 100 mg/mL

Expediente : 20142117  
Radicado : 20181048268 / 20181172350  
Fecha : 27/08/2018

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



Interesado : Pint Pharma Colombia S.A.S.

Composición: Cada mL contiene 100mg de Inmunoglobulina humana normal

Forma farmacéutica: Solución para Infusión

Indicaciones:

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

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

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

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

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

Precauciones y advertencias:

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

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



Algunas reacciones adversas se pueden presentar con mayor frecuencia:

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

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

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

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

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

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

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

#### Hipersensibilidad

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

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

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





En casos aislados, las inmunoglobulinas humanas normales pueden inducir un descenso de la presión arterial asociada a una reacción anafiláctica, incluso en pacientes que hayan presentado una buena tolerancia a un tratamiento anterior con inmunoglobulinas humanas normales.

#### Eventos tromboembólicos

Existe evidencia clínica de una correlación entre la administración de Ig IV y la aparición de manifestaciones tromboembólicas, como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ictus), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda. Estas manifestaciones podrían derivar de un aumento relativo de la viscosidad de la sangre debido a un aporte elevado de inmunoglobulinas en los pacientes en riesgo. Se requiere precaución al momento de prescribir y realizar una infusión de Ig IV en pacientes obesos y en aquellos con factores de riesgo preexistentes de eventos tromboticos (como edad avanzada, hipertensión, diabetes y antecedentes de afecciones vasculares o episodios tromboticos, pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o hereditarios, pacientes inmovilizados por periodos prolongados, pacientes con hipovolemia grave, y pacientes con enfermedades que aumenten la viscosidad sanguínea).

En los pacientes con riesgo de presentar reacciones tromboembólicas, los productos de Ig IV se deben administrar a una mínima velocidad de infusión y con las dosis más bajas posibles.

#### Insuficiencia renal aguda

Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda en pacientes tratados con Ig IV. En la mayoría de los casos, se identificaron factores de riesgo, como insuficiencia renal preexistente, diabetes, hipovolemia, sobrepeso, administración concomitante de medicamentos nefrotóxicos o edad superior a los 65 años.

En caso de insuficiencia renal, se recomienda considerar suspender el tratamiento con Ig IV. A pesar de que los casos de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado al uso de un gran número de productos de Ig IV autorizados que contenían diferentes excipientes, como sacarosa, glucosa y maltosa, aquellos que contenían sacarosa como estabilizador representaron una porción significativa del número total. En los pacientes en riesgo, se puede contemplar el uso de productos de Ig IV que no contengan tales excipientes. Panzyga no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

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



En los pacientes con un riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos de Ig IV se deben administrar a una mínima velocidad de infusión y con las dosis más bajas posibles.

#### Síndrome de meningitis aséptica (SMA)

Se han notificado casos de síndrome de meningitis aséptica, asociados al tratamiento con Ig IV. Se ha observado remisión del SMA tras algunos días de suspender el tratamiento con Ig IV, sin secuelas. El síndrome inicia, por lo general, a las horas o hasta 2 días después del tratamiento con Ig IV. Los análisis de líquido cefalorraquídeo suelen dar positivo, con una pleocitosis que puede llegar a miles de células por mm<sup>3</sup>, esencialmente del tipo granulocitario, y una elevación del nivel proteico de hasta varias centenas de mg/dl.

El SMA puede aparecer con mayor frecuencia en asociación con un tratamiento con Ig IV en dosis elevadas (2 g/kg).

#### Anemia hemolítica

Los productos de Ig IV pueden contener anticuerpos de grupo sanguíneo que son capaces de actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de los eritrocitos por parte de las inmunoglobulinas, lo que provoca una reacción antiglobulina directa positiva (prueba de Coombs) y, en casos aislados, una hemólisis. Es posible que se produzca una anemia hemolítica luego de un tratamiento con Ig IV, por causa del aumento de secuestro de eritrocitos. Los pacientes tratados con Ig IV deben ser vigilados con el fin de detectar todos los signos clínicos y síntomas de hemólisis.

#### Interferencias con pruebas serológicas

Luego de la inyección de inmunoglobulinas, el aumento transitorio de la tasa de diferentes anticuerpos transferidos de manera pasiva a la sangre del paciente puede ser el origen de falsos positivos en los resultados serológicos.

La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitarios, como los A, B o D, puede interferir en algunas pruebas serológicas relacionadas con los anticuerpos eritrocitarios, como por ejemplo la prueba directa para antiglobulina (DAT, prueba de Coombs directa).

#### Agentes transmisibles

Las medidas estándar con miras a prevenir infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección

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



de los donantes, la detección de marcadores específicos de infección en las donaciones individuales y las mezclas plasmáticas, y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la desactivación o la eliminación viral. Sin embargo, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmitir agentes infecciosos no se puede excluir por completo. Esto aplica también a los virus desconocidos o emergentes y a los otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran eficaces para virus con envoltura, como el VIH, el VHB y el VHC y para el virus sin envoltura VHA y el parvovirus B19.

Existe información clínica alentadora con respecto a la ausencia de transmisión de la hepatitis A o del parvovirus B19 con las inmunoglobulinas; además, se supone que el contenido de anticuerpos contribuye de manera importante a la seguridad viral.

Se recomienda firmemente que en cada administración de Panzyga, se registre el nombre y el número del lote del producto con el fin de mantener la trazabilidad entre el paciente y el lote del producto.

**Contenido sódico**

Este medicamento no contiene más de 0,03 mmol (o 0,69 mg) de sodio por mL. Esto se deberá tener en cuenta en los pacientes que sigan una dieta controlada de sodio.

**Población pediátrica**

Las advertencias y precauciones mencionadas aplican tanto a adultos como a niños.

**Reacciones adversas:**

Clasificación por órganos y sistemas (SOC) de MedDRA, según la secuencia	Reacción adversa	Frecuencia por infusión
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Hemólisis†, anemia, leucopenia	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuente
	Meningitis aséptica, hipoestesia, vértigo	Poco frecuente
Trastornos oculares	Prurito en el ojo	Poco frecuente

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



Trastornos del oído y del laberinto	Dolor de oído	Poco frecuente
Trastornos cardiacos	Taquicardia	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipertensión	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Frecuente
	Vómito, dolor abdominal, molestia abdominal	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético o rigidez	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia	Frecuente
	Escalofríos, dolor en el pecho, dolor, sensación de frío, astenia, cansancio, prurito en el lugar de infusión	Poco frecuente
Exploraciones complementarias	Aumento de la enzima hepática	Poco frecuente

†: caso asintomático

#### Interacciones: Vacunas vivas atenuadas

La administración de inmunoglobulinas puede alterar la eficacia de las vacunas vivas atenuadas, como la vacuna contra el sarampión, las paperas, la rubéola, y la varicela, por un periodo que varía de 6 semanas a 3 meses. Después de la administración de este medicamento, debe respetarse un intervalo de 3 meses antes de la aplicación de cualquier vacuna viva atenuada. En el caso del sarampión, la alteración puede perdurar por máximo 1 año. En consecuencia, los pacientes que reciban la vacuna contra el sarampión deben tener su tasa de anticuerpos controlada

Vía de administración: Intravenosa

#### Dosificación y Grupo etario:

Los esquemas posológicos recomendados se recogen en la siguiente tabla

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



Indicación	Dosis	Frecuencia de infusión
Tratamiento de sustitución en inmunodeficiencia primaria	Dosis de carga: 0,4-0,8 g/kg Dosis de mantenimiento: 0,2-0,8 g/kg	Cada 3-4 semanas para obtener una concentración mínima de IgG de al menos 5-6 g/l
Tratamiento de sustitución en inmunodeficiencia secundaria	0,2-0,4 g/kg	Cada 3-4 semanas para obtener una concentración mínima de IgG de al menos 5-6 g/l
SIDA congénito	0,2-0,4 g/kg	Cada 3-4 semanas
Hipogamaglobulinemia (<4 g/l) luego de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas	0,2-0,4 g/kg	Cada 3-4 semanas para obtener una concentración mínima de IgG por encima de 5 g/l
Efecto inmunomodulador: Trombocitopenia inmune primaria	0,8-1 g/kg o 0,4 g/kg/día	El día 1, posiblemente con una segunda administración en 3 días.  De 2 a 5 días
Síndrome de Guillain-Barré	0,4 g/kg/día	Durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6-2 g/kg o 2 g/kg	En dosis repartidas en 2-5 días, en asociación con ácido acetilsalicílico.  En una dosis, en asociación con ácido acetilsalicílico.

### Población pediátrica

El esquema posológico en niños y adolescentes (de 0 a 18 años) no difiere del de los adultos, dado que para cada indicación, el esquema posológico se determina en función del peso corporal y se ajusta según la evolución clínica de las afecciones antes mencionadas.

### Condición de venta: Venta con fórmula médica

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



**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018008836 emitido mediante Acta No. 06 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181048268
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181048268

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

### 3.2.2.5. ZOMACTON® 10 mg

Expediente : 20134747  
Radicado : 2017144300 / 20181160041  
Fecha : 10/08/2018  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.  
Fabricante : Wasserburguer Arzneimittelwerk GmbH

Composición: Cada vial contiene 10mg de Somatropina

Forma farmacéutica: Polvo para solución inyectable

Indicaciones:

Zomacton está indicado para:

- El tratamiento a largo plazo en niños que tienen problemas de crecimiento debido a una secreción insuficiente de hormona de crecimiento
- El tratamiento a largo plazo del retraso del crecimiento asociado al Síndrome de Turner confirmado a través de un análisis cromosómico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a somatropina o a algunos de los excipientes enumerados en la sección 6.1.

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



La somatropina no debe utilizarse cuando hay evidencia de tumor maligno activo. Los tumores intracraneales deben permanecer inactivos y la terapia antitumoral debe haberse completado antes de iniciar tratamiento con hormona de crecimiento. Se deberá suspender el tratamiento en caso de evidencia de crecimiento tumoral.

La somatropina no debe utilizarse para promover el crecimiento en niños con epíffisis cerradas.

Los pacientes que sufren un estado crítico agudo derivado de complicaciones después de una cirugía a corazón abierto, cirugía abdominal, politraumatismos por accidente, fallo respiratorio agudo u otras condiciones similares no deberán ser tratados con somatropina.

En niños con enfermedad crónica renal deberá retirarse el tratamiento con somatropina tras el trasplante renal.

Precauciones y advertencias:

No se debe exceder la dosis diaria máxima recomendada

Se han observado casos muy raros de miositis que pueden ser debidos a la presencia de metacresol como excipiente. En caso de mialgia o dolor desproporcionado en el lugar de inyección, debe considerarse miositis y, si se confirma, se deberá usar una presentación de Zomacton sin metacresol.

Pacientes con el Síndrome Prader-Willi

Zomacton no está indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos que poseen baja estatura debido a la confirmación genética del Síndrome Prader-Willi, a menos que también dispongan de un diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento. Se han reportado casos de apnea de sueño y muerte repentina tras iniciar la terapia con hormona de crecimiento en pacientes pediátricos con Síndrome Prader-Willi que tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, historial de obstrucción de las vías respiratorias superiores o apnea de sueño o infección respiratoria no identificada.

Hipertensión intra-craneal

Se han reportado casos raros de hipertensión intra-craneal benigna. En caso de cefalea intensa o repetida, problemas visuales, náuseas y/o vómito, se recomienda realizar examen de fondo de ojo, para descartar edema de papila. Si se confirmara el

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



edema de papila deberá considerarse el diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna y, si procede, suspender el tratamiento con hormona de crecimiento (ver también sección 4.8). Actualmente, no hay evidencia suficiente para orientar en la toma de decisiones clínicas en pacientes con hipertensión intracraneal resuelta. Si se reinicia el tratamiento con hormona de crecimiento es necesario monitorizar con cuidado los síntomas de hipertensión intracraneal.

#### Leucemia

Se han comunicado casos de leucemia en un pequeño número de pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, así como en pacientes que no estaban recibiendo tratamiento. Sin embargo, no hay evidencia de que la incidencia de leucemia esté aumentada en pacientes sin factores de riesgo tratados con hormona de crecimiento.

#### Desarrollo de anticuerpos

Como con todos los productos que contienen somatropina, un porcentaje pequeño de pacientes pueden desarrollar anticuerpos a la somatropina. La capacidad de unión de estos anticuerpos es baja y no hay ningún efecto en el crecimiento. Se debe realizar un análisis de los anticuerpos a la somatropina en cualquier paciente que no responda a la terapia.

#### Hipotiroidismo

La hormona de crecimiento incrementa la conversión extratiroidea de T4 a T3 y puede, por tanto, desenmascarar un hipotiroidismo incipiente. Por tanto, se debe realizar una monitorización de la función tiroidea en todos los pacientes. En los pacientes con hipopituitarismo se debe monitorizar estrechamente la terapia sustitutiva estándar cuando se administra un tratamiento con somatropina.

#### Pacientes con diabetes mellitus

Debido a que la somatropina puede reducir la sensibilidad a la insulina, se debe monitorizar a los pacientes para detectar una intolerancia a la glucosa. En los pacientes con diabetes mellitus, podría requerirse un ajuste de la dosis de insulina tras el inicio del tratamiento con productos que contienen somatropina. Los pacientes con diabetes o intolerancia a la glucosa deben estar monitorizados estrechamente durante la terapia con somatropina. Zomacton debe ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes familiares de enfermedad.

#### Pacientes con lesiones intracraneales

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





Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento secundaria a una lesión intracraneal, deben ser examinados con frecuencia para conocer la progresión ó recurrencia de la enfermedad subyacente. En niños que han sobrevivido al cáncer, se ha notificado un aumento del riesgo de una segunda neoplasia en pacientes tratados con somatropina tras su primera neoplasia. Los tumores intracraneales, en particular meningiomas, fueron los más frecuentes de estas neoplasias secundarias en pacientes tratados con radiación en la cabeza en su primera neoplasia.

#### Escoliosis

El tratamiento debe ser interrumpido cuando existe progresión ó recurrencia de la lesión.

En pacientes con enfermedades malignas previas se debe prestar especial atención a los signos y síntomas que indiquen una recaída.

Durante un rápido crecimiento puede tener lugar escoliosis en cualquier niño. Durante el tratamiento con somatropina se deberán monitorizar los signos de escoliosis.

#### Pacientes con alteraciones endocrinas

En los pacientes con alteraciones endocrinas puede desarrollarse con mayor frecuencia desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur. En caso de que el paciente en tratamiento con Zomacton empezara a desarrollar una cojera o dolor en rodilla o cadera, este acontecimiento deberá evaluarse por su médico.

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene somatropina, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

#### Pacientes que sufren complicaciones derivadas de una cirugía

Los efectos del tratamiento con la hormona de crecimiento en la recuperación, se han estudiado en dos ensayos controlados con placebo en 522 pacientes adultos gravemente enfermos que sufrían complicaciones derivadas de una cirugía cardíaca, cirugía abdominal, politraumatismo o fallo respiratorio agudo.

La mortalidad fue mayor (42% vs 19%) entre los pacientes tratados con hormona de crecimiento (dosis 5,3 a 8 mg/día) en comparación con aquellos tratados con placebo. Basándonos en esta información, este tipo de pacientes no deberían ser tratados con hormona de crecimiento. Debido a que no hay información disponible sobre la seguridad de la terapia sustitutiva con hormona de crecimiento en pacientes gravemente enfermos, los beneficios sobre la continuación del tratamiento en esta situación, deben sopesarse frente a los riesgos potenciales.

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



Se ha estudiado la experiencia de tolerabilidad local a la administración de Zomacton 10 mg/ml con el dispositivo sin aguja ZomaJet Vision X antes de la autorización de comercialización en un estudio de 12 semanas incluyendo solo niños caucasianos. Aunque raro, la pancreatitis deberá considerarse en niños tratados con somatropina, especialmente en aquellos que desarrollen dolor abdominal.

Reacciones adversas:

La administración subcutánea de hormona de crecimiento puede provocar una pérdida o ganancia de tejido adiposo al igual que hemorragia y hematoma puntual en el lugar de inyección.

	Muy frecuentes (=1/10)	Frecuentes (=1/100, <1/10)	Poco Frecuentes (=1/1.000, <1/100)	Raro (=1/10.000, <1/1.000)	Muy raros (<1/10.000)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas			Neoplasia maligna, neoplasia		(niños) leucemia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia		
Trastornos del sistema inmunológico		Formación de anticuerpos			
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	(adultos) Hiperglucemia moderada	(niños) Tolerancia de la glucosa modificada	Hipoglucemia, Hiperfosfatemia	Diabetes mellitus tipo II	
Trastornos psiquiátricos			Trastornos de personalidad		
Trastornos del sistema nervioso	(adultos) Dolor de cabeza (niños) parestesia	Dolor de cabeza, hipertensión, (adulto) insomnio	Somnolencia, nistagmo	Neuropatía, hipertensión intracraneal, (niños) insomnio, (niños) parestesia	
Trastornos oculares			Edema de papila,		

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



			diplopía		
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo		
Trastornos cardiacos			Taquicardia, (adulto) hipertensión	(niños) Hipertensión	
Trastornos gastrointestinales			Vómitos, dolor abdominal, flatulencia, nausea	Diarrea	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Lipodistrofia, atrofia de la piel, dermatitis exfoliativa, urticaria, hirsutismo, hipertrofia de la piel		
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo	(adultos) Artralgia, (adultos) mialgia	(niños) Artralgia, (niños) mialgia, (adultos) rigidez en las extremidades	Atrofia muscular, dolor óseo, síndrome del túnel carpiano, (niños) rigidez en las extremidades		
Trastornos renales y urinarios			Incontinencia urinaria, hematuria, poliuria, frecuencia miccional/polaquiuria, anomalías urinarias		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Secreción genital, (adultos) ginecomastia		(niños) ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	(adultos) Edema, (adultos) edema periférico	(niños) Edema, (niños) edema periférico, reacciones en el lugar de inyección, astenia	Debilidad, atrofia en el lugar de inyección, hemorragia en el lugar de inyección, protuberancia en el lugar de inyección, hipertrofia		

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



Exploraciones complementarias				Pruebas de la función renal anormales	
-------------------------------	--	--	--	---------------------------------------	--

Se ha reportado pancreatitis post-comercialización durante el tratamiento con GH (frecuencia desconocida)

Anticuerpos anti-somatropina: la proteína somatropina puede dar lugar a la formación de anticuerpos. Dependiendo del producto en cuestión, se han identificado estos anticuerpos en un porcentaje definido de la población tratada. Su capacidad de unión y sus valores son generalmente bajos, con ninguna consecuencia clínica. Sin embargo, se debe realizar análisis de detección de estos anticuerpos en caso de ausencia de respuesta al tratamiento con somatropina.

Leucemia: se han reportado casos (muy raros) de leucemia en niños con deficiencia de hormona de crecimiento, alguno de ellos tratados con somatropina e incluidos en los registros de seguimiento post-comercialización. Sin embargo, no existe una evidencia de un mayor riesgo de leucemia sin factores de predisposición.

Se han reportado, en niños tratados con hormona de crecimiento, desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur y enfermedad de Legg-Calvé-Perthes. El desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur ocurre más frecuentemente en casos de alteraciones endocrinas y la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes es más frecuente en caso de talla baja. Pero se desconoce si estas dos patologías son más frecuentes o no durante el tratamiento con somatropina. Una molestia, un dolor en la cadera y/o en la rodilla debe evocar su diagnóstico.

Otras reacciones adversas se pueden considerar como efecto de clase, como la hiperglucemia debido a la disminución en la sensibilidad a la insulina, el descenso del nivel de tiroxina libre y el posible desarrollo de una hipertensión intracraneal benigna.

**Interacciones:**

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

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe la acción promotora del crecimiento de los productos que contienen somatropina. Los pacientes con deficiencia de ACTH deben recibir de forma ajustada su terapia sustitutiva con glucocorticoides para evitar cualquier efecto inhibitorio sobre la hormona de crecimiento.

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



Altas dosis de andrógenos, estrógenos o esteroides anabolizantes pueden acelerar la maduración ósea y por lo tanto podrían reducir el aumento de talla final.

Debido a que somatropina puede provocar una resistencia a la insulina, debe ajustarse la dosis de insulina en pacientes diabéticos que reciban simultáneamente Zomacton.

Los datos de un estudio de interacción realizado en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento sugieren que la administración de somatropina podría incrementar el aclaramiento de compuestos que se metabolizan a través de las isoenzimas del citocromo P450. El aclaramiento de compuestos metabolizados por el citocromo P450 3A4 (p.ej. Esteroides sexuales, corticoesteroides, anticonvulsivantes y ciclosporinas) puede estar especialmente aumentado, lo que conlleva a bajos niveles plasmáticos de estos compuestos. La significación clínica se desconoce.

Vía de administración:  
Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Zomacton únicamente debe ser utilizado bajo la supervisión de un médico especialista, con experiencia en el diagnóstico de pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento.

La dosis de administración de Zomacton debe individualizarse para cada paciente.

La duración del tratamiento, generalmente un periodo de varios años, dependerá del beneficio terapéutico máximo alcanzado.

La administración subcutánea de hormonas de crecimiento puede causar la pérdida o el aumento de tejido adiposo en el lugar de la inyección. Por lo tanto se deben alternar los sitios de inyección.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018005526 emitido mediante Acta No. 05 de 2017, numeral 3.2.7.1, con

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



el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017144300
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 2017144300

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 05 de 2017 SEMNNIMB Primera Parte, numeral 3.2.7.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:** Cada vial contiene 10mg de Somatropina

**Forma farmacéutica:** Polvo para solución inyectable

**Indicaciones:**

**Zomacton está indicado para:**

- El tratamiento a largo plazo en niños que tienen problemas de crecimiento debido a una secreción insuficiente de hormona de crecimiento
- El tratamiento a largo plazo del retraso del crecimiento asociado al Síndrome de Turner confirmado a través de un análisis cromosómico.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a somatropina o a algunos de los excipientes.

La somatropina no debe utilizarse cuando hay evidencia de tumor maligno activo. Los tumores intracraneales deben permanecer inactivos y la terapia antitumoral debe haberse completado antes de iniciar tratamiento con hormona de crecimiento. Se deberá suspender el tratamiento en caso de evidencia de crecimiento tumoral.

La somatropina no debe utilizarse para promover el crecimiento en niños con epífisis cerradas.

Los pacientes que sufren un estado crítico agudo derivado de complicaciones después de una cirugía a corazón abierto, cirugía abdominal, politraumatismos

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



por accidente, fallo respiratorio agudo u otras condiciones similares no deberán ser tratados con somatropina.

En niños con enfermedad crónica renal deberá retirarse el tratamiento con somatropina tras el trasplante renal.

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

No se debe exceder la dosis diaria máxima recomendada

Se han observado casos muy raros de miositis que pueden ser debidos a la presencia de metacresol como excipiente. En caso de mialgia o dolor desproporcionado en el lugar de inyección, debe considerarse miositis y, si se confirma, se deberá usar una presentación de Zomacton sin metacresol.

#### **Pacientes con el Síndrome Prader-Willi**

Zomacton no está indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos que poseen baja estatura debido a la confirmación genética del Síndrome Prader-Willi, a menos que también dispongan de un diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento. Se han reportado casos de apnea de sueño y muerte repentina tras iniciar la terapia con hormona de crecimiento en pacientes pediátricos con Síndrome Prader-Willi que tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, historial de obstrucción de las vías respiratorias superiores o apnea de sueño o infección respiratoria no identificada.

#### **Hipertensión intra-craneal**

Se han reportado casos raros de hipertensión intra-craneal benigna. En caso de cefalea intensa o repetida, problemas visuales, náuseas y/o vómito, se recomienda realizar examen de fondo de ojo, para descartar edema de papila. Si se confirmara el edema de papila deberá considerarse el diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna y, si procede, suspender el tratamiento con hormona de crecimiento. Actualmente, no hay evidencia suficiente para orientar en la toma de decisiones clínicas en pacientes con hipertensión intracraneal resuelta. Si se reinicia el tratamiento con hormona de crecimiento es necesario monitorizar con cuidado los síntomas de hipertensión intracraneal.

#### **Leucemia**

Se han comunicado casos de leucemia en un pequeño número de pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, así como en

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



**pacientes que no estaban recibiendo tratamiento. Sin embargo, no hay evidencia de que la incidencia de leucemia esté aumentada en pacientes sin factores de riesgo tratados con hormona de crecimiento.**

#### **Desarrollo de anticuerpos**

**Como con todos los productos que contienen somatropina, un porcentaje pequeño de pacientes pueden desarrollar anticuerpos a la somatropina. La capacidad de unión de estos anticuerpos es baja y no hay ningún efecto en el crecimiento. Se debe realizar un análisis de los anticuerpos a la somatropina en cualquier paciente que no responda a la terapia.**

#### **Hipotiroidismo**

**La hormona de crecimiento incrementa la conversión extratiroidea de T4 a T3 y puede, por tanto, desenmascarar un hipotiroidismo incipiente. Por tanto, se debe realizar una monitorización de la función tiroidea en todos los pacientes. En los pacientes con hipopituitarismo se debe monitorizar estrechamente la terapia sustitutiva estándar cuando se administra un tratamiento con somatropina.**

#### **Pacientes con diabetes mellitus**

**Debido a que la somatropina puede reducir la sensibilidad a la insulina, se debe monitorizar a los pacientes para detectar una intolerancia a la glucosa. En los pacientes con diabetes mellitus, podría requerirse un ajuste de la dosis de insulina tras el inicio del tratamiento con productos que contienen somatropina. Los pacientes con diabetes o intolerancia a la glucosa deben estar monitorizados estrechamente durante la terapia con somatropina. Zomacton debe ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes familiares de enfermedad.**

#### **Pacientes con lesiones intracraneales**

**Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento secundaria a una lesión intracraneal, deben ser examinados con frecuencia para conocer la progresión ó recurrencia de la enfermedad subyacente. En niños que han sobrevivido al cáncer, se ha notificado un aumento del riesgo de una segunda neoplasia en pacientes tratados con somatropina tras su primera neoplasia. Los tumores intracraneales, en particular meningiomas, fueron los más frecuentes de estas neoplasias secundarias en pacientes tratados con radiación en la cabeza en su primera neoplasia.**

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





### **Escoliosis**

**El tratamiento debe ser interrumpido cuando existe progresión ó recurrencia de la lesión.**

**En pacientes con enfermedades malignas previas se debe prestar especial atención a los signos y síntomas que indiquen una recaída.**

**Durante un rápido crecimiento puede tener lugar escoliosis en cualquier niño. Durante el tratamiento con somatropina se deberán monitorizar los signos de escoliosis.**

### **Pacientes con alteraciones endocrinas**

**En los pacientes con alteraciones endocrinas puede desarrollarse con mayor frecuencia desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur. En caso de que el paciente en tratamiento con Zomacton empezara a desarrollar una cojera o dolor en rodilla o cadera, este acontecimiento deberá evaluarse por su médico. Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene somatropina, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.**

### **Pacientes que sufren complicaciones derivadas de una cirugía**

**Los efectos del tratamiento con la hormona de crecimiento en la recuperación, se han estudiado en dos ensayos controlados con placebo en 522 pacientes adultos gravemente enfermos que sufrían complicaciones derivadas de una cirugía cardíaca, cirugía abdominal, politraumatismo o fallo respiratorio agudo.**

**La mortalidad fue mayor (42% vs 19%) entre los pacientes tratados con hormona de crecimiento (dosis 5,3 a 8 mg/día) en comparación con aquellos tratados con placebo. Basándonos en esta información, este tipo de pacientes no deberían ser tratados con hormona de crecimiento. Debido a que no hay información disponible sobre la seguridad de la terapia sustitutiva con hormona de crecimiento en pacientes gravemente enfermos, los beneficios sobre la continuación del tratamiento en esta situación, deben sopesarse frente a los riesgos potenciales.**

**Se ha estudiado la experiencia de tolerabilidad local a la administración de Zomacton 10 mg/ml con el dispositivo sin aguja ZomaJet Vision X antes de la autorización de comercialización en un estudio de 12 semanas incluyendo solo niños caucasianos.**

**Aunque raro, la pancreatitis deberá considerarse en niños tratados con somatropina, especialmente en aquellos que desarrollen dolor abdominal.**

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



**Reacciones adversas:**

La administración subcutánea de hormona de crecimiento puede provocar una pérdida o ganancia de tejido adiposo al igual que hemorragia y hematoma puntual en el lugar de inyección.

	Muy frecuentes (=1/10)	Frecuentes (=1/100, <1/10)	Poco Frecuentes (=1/1.000, <1/100)	Raro (=1/10.000, <1/1.000)	Muy raros (<1/10.000)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas			Neoplasia maligna, neoplasia		(niños) leucemia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia		
Trastornos del sistema inmunológico		Formación de anticuerpos			
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	(adultos) Hiperglucemia moderada	(niños) Tolerancia de la glucosa modificada	Hipoglucemia, Hiperfosfatemia	Diabetes mellitus tipo II	
Trastornos psiquiátricos			Trastornos de personalidad		
Trastornos del sistema nervioso	(adultos) Dolor de cabeza (niños) parestesia	Dolor de cabeza, hipertensión, (adulto) insomnio	Somnolencia, nistagmo	Neuropatía, hipertensión intracraneal, (niños) insomnio, (niños) parestesia	
Trastornos oculares			Edema de papila, diplopía		
Trastornos del			Vértigo		

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



oído y del laberinto					
Trastornos cardiacos			Taquicardia, (adulto) hipertensión	(niños) Hipertensión	
Trastornos gastrointestinales			Vómitos, dolor abdominal, flatulencia, nausea	Diarrea	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Lipodistrofia, atrofia de la piel, dermatitis exfoliativa, urticaria, hirsutismo, hipertrofia de la piel		
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo	(adultos) Artralgia, (adultos) mialgia	(niños) Artralgia, (niños) mialgia, (adultos) rigidez en las extremidades	Atrofia muscular, dolor óseo, síndrome del túnel carpiano, (niños) rigidez en las extremidades		
Trastornos renales y urinarios			Incontinencia urinaria, hematuria, poliuria, frecuencia miccional/polaquiuria, anomalías urinarias		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Secreción genital, (adultos) ginecomastia		(niños) ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	(adultos) Edema, (adultos) edema periférico	(niños) Edema, (niños) edema periférico, reacciones	Debilidad, atrofia en el lugar de inyección, hemorragia en el lugar de inyección, protuberancia en el		

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



		en el lugar de inyección, astenia	lugar de inyección, hipertrofia		
Exploraciones complementarias				Pruebas de la función renal anormales	

Se ha reportado pancreatitis post-comercialización durante el tratamiento con GH (frecuencia desconocida)

**Anticuerpos anti-somatropina:** la proteína somatropina puede dar lugar a la formación de anticuerpos. Dependiendo del producto en cuestión, se han identificado estos anticuerpos en un porcentaje definido de la población tratada. Su capacidad de unión y sus valores son generalmente bajos, con ninguna consecuencia clínica. Sin embargo, se debe realizar análisis de detección de estos anticuerpos en caso de ausencia de respuesta al tratamiento con somatropina.

**Leucemia:** se han reportado casos (muy raros) de leucemia en niños con deficiencia de hormona de crecimiento, alguno de ellos tratados con somatropina e incluidos en los registros de seguimiento post-comercialización. Sin embargo, no existe una evidencia de un mayor riesgo de leucemia sin factores de predisposición.

Se han reportado, en niños tratados con hormona de crecimiento, desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur y enfermedad de Legg-Calvé-Perthes. El desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur ocurre más frecuentemente en casos de alteraciones endocrinas y la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes es más frecuente en caso de talla baja. Pero se desconoce si estas dos patologías son más frecuentes o no durante el tratamiento con somatropina. Una molestia, un dolor en la cadera y/o en la rodilla debe evocar su diagnóstico.

Otras reacciones adversas se pueden considerar como efecto de clase, como la hiperglucemia debido a la disminución en la sensibilidad a la insulina, el

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



descenso del nivel de tiroxina libre y el posible desarrollo de una hipertensión intracraneal benigna.

**Interacciones:**

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

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe la acción promotora del crecimiento de los productos que contienen somatropina. Los pacientes con deficiencia de ACTH deben recibir de forma ajustada su terapia sustitutiva con glucocorticoides para evitar cualquier efecto inhibitor sobre la hormona de crecimiento.

Altas dosis de andrógenos, estrógenos o esteroides anabolizantes pueden acelerar la maduración ósea y por lo tanto podrían reducir el aumento de talla final.

Debido a que somatropina puede provocar una resistencia a la insulina, debe ajustarse la dosis de insulina en pacientes diabéticos que reciban simultáneamente Zomacton.

Los datos de un estudio de interacción realizado en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento sugieren que la administración de somatropina podría incrementar el aclaramiento de compuestos que se metabolizan a través de las isoenzimas del citocromo P450. El aclaramiento de compuestos metabolizados por el citocromo P450 3A4 (p.ej. Esteroides sexuales, corticoesteroides, anticonvulsivantes y ciclosporinas) puede estar especialmente aumentado, lo que conlleva a bajos niveles plasmáticos de estos compuestos. La significación clínica se desconoce.

**Vía de administración:**

Subcutánea

**Dosificación y Grupo etario:**

El tratamiento con Zomacton únicamente debe ser utilizado bajo la supervisión de un médico especialista, con experiencia en el diagnóstico de pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento.

La dosis de administración de Zomacton debe individualizarse para cada paciente.

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



La duración del tratamiento, generalmente un periodo de varios años, dependerá del beneficio terapéutico máximo alcanzado.

La administración subcutánea de hormonas de crecimiento puede causar la pérdida o el aumento de tejido adiposo en el lugar de la inyección. Por lo tanto se deben alternar los sitios de inyección.

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

**Norma farmacológica: 9.1.9.0.N10**

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 2017144300 y la información para prescribir allegado mediante radicado No. 2017144300 para el producto de la referencia

Una vez revisada la información del plan de gestión de riesgos, se considera que presentó respuesta satisfactoria y cumple con lo requerido.

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

### **3.2.3. RENOVAIONES**

#### **3.2.3.1. PENTAXIM**

Expediente : 19935127  
Radicado : 20181199630  
Fecha : 28/09/2018  
Interesado : Sanofi Pasteur S.A  
Fabricante : Sanofi Pasteur S.A.

Composición:

Cada dosis por 0.5mL contiene:

30UI de toxoide purificado de difteria

40UI de toxoide purificado de tétano

25mcg de toxoide purificado adsorbido de pertussis

25mcg de Hemaglutinina Filamentosa

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



La salud  
es de todos

Minsalud

40U de virus de poliomielitis inactivados tipo 1  
8 U de virus de poliomielitis inactivados tipo 2  
32 U de virus de poliomielitis inactivados tipo 3  
10 mcg de polisacrido de haemophilus influenzae tipo b combinado a la proteina tetanica 10-30 mcg

Forma farmacéutica:  
Polvo Liofilizado

Indicaciones:

Pentaxim está indicado para la prevención conjunta de la difteria, el tétanos, la tos ferina, la poliomielitis e infecciones invasivas causadas por la bacteria Haemophilus influenzae tipo b (meningitis, infección de la sangre, etc.).

Esta vacuna no protege contra las infecciones causadas por otros tipos de Haemophilus influenzae, ni contra meningitis causadas por otros micro organismos.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad:
  - o a uno de los principios activos de PENTAXIM,
  - o a uno de los excipientes.
  - o al glutaraldehído, neomicina, estreptomycin y polimixina B (usados durante la fabricación y que pueden persistir como restos),
  - o a una vacuna contra la tos ferina (acelular o de célula entero).
- Reacción grave después de una inyección anterior de la misma vacuna o de una vacuna que contenga las mismas sustancias.
- Se debe posponer la vacunación en caso de fiebre o enfermedad aguda.
- Encefalopatías evolutivas.
- Encefalopatía en los 7 días siguientes a la administración de una dosis previa de cualquier vacuna que contenga antígenos de pertussis (vacuna contra la tos ferina de célula entero o acelular).

Precauciones y advertencias:

La inmunogenicidad de Pentaxim puede verse reducida por un tratamiento inmunosupresor o un estado de inmunodeficiencia. Por lo tanto, se recomienda esperar hasta el final del tratamiento o de la enfermedad para vacunar. Sin embargo, la vacunación de los sujetos que presentan una inmunosupresión crónica, como una infección por el VIH, si está recomendada incluso si la respuesta inmune puede ser limitada.

Acta No. 19 de 2018 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](http://www.invima.gov.co)





En aquellos sujetos que presenten un síndrome de Guillain-Barré o una neuropatía del plexo braquial tras la administración anterior de una vacuna que contenga toxoide tetánico, la decisión de vacunar con una vacuna que contenga toxoide tetánico deberá basarse en la evaluación cuidadosa de los posibles beneficios y riesgos que conlleva la continuación de esta vacunación. La vacunación normalmente está justificada en los niños pequeños que no hayan completado el programa de primovacuna (es decir con menos de tres dosis administradas).

No inyectar por vía intravascular: asegurarse de que la aguja no penetre en un vaso sanguíneo. No inyectar por vía intradérmica.

Al igual que con todas las vacunas Inyectables. PENTAXIM debe administrarse con precaución en caso de trombocitopenia o de trastornos de coagulación, ya que la inyección Intramuscular podría provocar una hemorragia en estos sujetos

La vacunación debe ir precedida por la investigación de antecedentes médicos (especialmente respecto a las vacunaciones anteriores y a los eventos adversos que hayan podido haberse presentado) y de un examen clínico. Si se informa alguno de los eventos siguientes asociados cronológicamente con la administración de la vacuna, deberá evaluarse cuidadosamente la decisión de administrar otras dosis de vacuna que contengan un componente pertussis:

- Fiebre  $\geq 40^{\circ}$  C en las 48 horas siguientes, sin ninguna otra causa que la justifique.
- Síncope o estado que recuerde una situación de "shock" con algún episodio de hipotonía - hiporreactividad en las 48 horas siguientes a la vacunación.
- Llanto persistente e inconsolable  $\geq 3$  horas de duración, que aparece en las 48 horas siguientes a la vacunación.
- Convulsiones con o sin fiebre, que aparecen en los 3 días siguientes a la vacunación.

Los antecedentes de convulsiones febriles no relacionadas con una inyección de vacuna anterior no constituyen en sí mismos una contraindicación para la vacunación.

En ese caso, es fundamental vigilar la temperatura durante las 48 horas siguientes a la vacunación y administrar con regularidad un tratamiento antipirético durante 48 horas.

Los antecedentes de convulsiones no febriles y no relacionadas con una inyección vacunal anterior deberán ponerse en conocimiento de un especialista antes de administrar cualquier vacuna.

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





En caso de reacciones edematosas de los miembros inferiores aparecidas tras la inyección de una vacuna que contiene el componente *Haemophilus influenzae* tipo b, la administración de las dos vacunas, la vacuna contra la difteria, el tétanos, la tos ferina, la poliomielitis y la vacuna contra el *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada deberá realizarse en dos lugares distintos del cuerpo y en días diferentes.

Al igual que con todas las vacunas Inyectables, debe disponerse de un tratamiento médico apropiado e Inmediato y vigilar al sujeto en el caso raro de que aparezca una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

PENTAXIM no protege contra las enfermedades invasivas debidas a serotipos diferentes a *Haemophilus influenzae* de tipo b, ni contra meningitis de otro origen.

Debe tenerse muy en cuenta el riesgo potencial de apnea y la necesidad de vigilancia respiratoria durante 48-72 horas cuando se administren las dosis de primovacuna en los muy prematuros (nacidos  $\leq 28$  semanas de embarazo) y particularmente aquéllos que tienen antecedentes de inmadurez respiratoria. Debido al beneficio considerable de la vacunación en estos lactantes, la administración no debe suspenderse ni aplazarse.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas se clasifican por su frecuencia según la convención siguiente:

Muy frecuente  $\geq 10\%$  Frecuente  $\geq 1\%$  y  $< 10\%$

Poco frecuente  $\geq 0,1\%$  y  $< 1\%$

Rara  $\geq 0,01\%$  y  $< 0,1\%$

Muy rara:  $< 0,01\%$

Frecuencia indeterminada: No puede estimarse según los datos disponibles.

Según las notificaciones espontáneas, se han informado muy raramente algunas reacciones adversas debidas al uso de PENTAXIM. Dado que estas reacciones se han informado de forma voluntaria por una población de tamaño no determinado, no siempre es posible estimar su frecuencia de forma fiable o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna. Por lo tanto, estas reacciones adversas se clasifican dentro de la categoría de frecuencia "indeterminada".

Durante estudios clínicos en niños que recibieron PENTAXIM en primovacuna, las reacciones más frecuentes Informadas son reacciones locales en el lugar de la inyección, llanto anormal, irritabilidad y fiebre.

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



Estos signos y síntomas aparecen habitualmente 48 horas después de la vacunación y pueden prolongarse entre 48 y 72 horas. Desaparecen espontáneamente sin tratamiento específico.

La frecuencia de las reacciones en el Lugar de la Inyección tiende a aumentar con el refuerzo en comparación con la frecuencia observada con Ja primovacuna.

#### Trastornos del sistema Inmunológico

##### Reacciones de frecuencia indeterminada

- Reacciones de hipersensibilidad inmediatas como edema facial, angioedema o edema de Quincke, reacciones y choques anafilácticos.

#### Trastornos del metabolismo y nutrición.

##### Reacciones muy frecuentes

- Pérdida de apetito.

#### Trastornos psiquiátricos

##### Reacciones muy frecuentes

- Nerviosismo, irritabilidad
- Llanto anormal.

##### Reacciones frecuentes

- Insomnio, trastornos del sueño.

##### Reacciones poco frecuentes

- Llanto Inconsolable y prolongado.

#### Trastornos del sistema nervioso

##### Reacciones muy frecuentes

- Somnolencia.

##### Reacciones de frecuencia indeterminada

- Convulsiones con o sin fiebre.
- Episodios de hipotonía-hiporreactividad

#### Trastornos gastrointestinales

##### Reacciones muy frecuentes

- Vómitos.

##### Reacciones frecuentes

- Diarrea.

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

##### Reacciones de frecuencia Indeterminada

- Erupciones cutáneas, eritema y urticaria.

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

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



#### Reacciones muy frecuentes

- Eritema en el lugar de la inyección.
- Fiebre 2: 38°C.
- Edema en el lugar de la Inyección.
- Dolor en el lugar de la inyección

#### Reacciones frecuentes

- Induración en el lugar de la Inyección

#### Reacciones poco frecuentes

- Fiebre 2: 39°C.
- Enrojecimiento y edema 2: 5 cm en el lugar de la inyección.

#### Reacciones raras

- Fiebre > 40°C.

Pueden aparecer reacciones edematosas en uno o en los dos miembros inferiores después de la vacunación con una vacuna que contiene la valencia Haemophilus Influenzae tipo b conjugada. Estas reacciones aparecen principalmente después de la primovacuna en las primeras horas siguientes a la vacunación y desaparecen sin secuelas en 24 horas. Estas reacciones pueden estar acompañadas de cianosis, eritema, púrpura transitoria y llanto grave.

#### Reacciones de frecuencia Indeterminada

- Reacciones importantes en el lugar de la inyección (más de 50 mm), incluido un edema del miembro que puede extenderse desde el lugar de la inyección a cualquiera de las articulaciones adyacentes. Estas reacciones aparecen de 24 a 72 horas tras la vacunación y pueden asociarse a síntomas tales como eritema, calor, sensibilidad o dolor en el lugar de la inyección. Desaparecen espontáneamente entre los 3 y los 5 días. El riesgo parece estar relacionado con el número de dosis previas de vacuna que contenían la valencia pertúsica acelular, con un riesgo mayor tras la 4' y la 5' dosis.

Reacciones adversas potenciales (es decir, que no han sido informados directamente con Pentaxim sino con otras vacunas que contienen uno o varios de los elementos antígenicos de Pentaxim):

- Síndrome de Guillain-Barré y neuropatía del plexo braquial tras la administración de una vacuna que contenga el toxoide tetánico.
- Información complementaria relativa a poblaciones específicas  
Apnea en los muy prematuros (nacidos  $\leq$  28 semanas de embarazo)

#### Interacciones:

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



La salud  
es de todos

Minsalud

Esta vacuna puede administrarse simultáneamente con las vacunas M-M-RVAXPRO o Hbvaxpro pero en dos lugares separados.

Interferencia con las pruebas de laboratorio.

Debido a la eliminación en la orina del antígeno capsular polisacárido Hib, puede observarse un resultado positivo en la prueba de orina durante 1 a 2 semanas después de la vacunación. Se deben realizar otras pruebas para confirmar una infección por Hib durante este periodo.

Vía de administración:

Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Se debe administrar PENTAXIM según las recomendaciones oficiales en vigor.

Posología

Primovacunación: 3 Inyecciones con un intervalo de un mes, o sea, a los 2, 3 y 4 meses de edad siguiendo el calendario oficial.

Refuerzo: 1 Inyección un año después de la primovacunación, o sea, generalmente entre los 16 y los 18 meses de edad.

Forma de administración

Administrar por vía intramuscular (IM).

Se administrará preferentemente en la zona anterolateral del muslo (tercio medio) en los lactantes y en la zona del deltoides en los niños.

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. 20181199630
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181199630

Acta No. 19 de 2018 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 en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

La Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de los laboratorios de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías y Fisicoquímicos los cuales serán especificados en el acto administrativo

La Sala considera que en cuanto a la información de plan de gestión del riesgo, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

### 3.2.3.2 HUMAN ALBUMIN 20 %

Expediente : 19902443  
Radicado : 20181196099  
Fecha : 25/09/2018  
Interesado : Biotoscana Farma S.A.  
Fabricante : CSL Behring GmbH

Composición:

Cada 100mL contiene 20g de Albumina Humana Con Una Pureza De Al Menos 96%

Forma farmacéutica:

Inyectables

Indicaciones:

Aumento de la presión oncótica en caso de deficiencia oncótica.

Diluido en forma de solución al 4 – 5 % para sustitución del volumen oncótico con efecto a largo plazo.

Tratamiento de la deficiencia de albúmina.

Contraindicaciones:

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



Hipersensibilidad a la albúmina o a alguno de los excipientes del producto

Precauciones y advertencias:

La sospecha de reacciones de tipo alérgico o anafiláctico (reacción similar a un choque alérgico) requiere la interrupción inmediata de la inyección. En caso de shock, se debe instituir el tratamiento médico estándar para shock.

La albúmina se debe utilizar con precaución en condiciones en las que la hipervolemia (volumen de la sangre aumentado) y sus consecuencias o la hemodilución (dilución de la sangre) podrían representar un riesgo especial para el paciente. Ejemplos de tales condiciones son:

- insuficiencia cardiaca descompensada (deficiencia del músculo cardiaco grave)
- hipertensión (tensión arterial aumentada)
- varices esofágicas (enfermedad de los vasos de la garganta)
- edema pulmonar
- diatesis hemorrágica (aumento de la tendencia a sangrar)
- anemia grave (deficiencia grave de eritrocitos)
- anuria renal y post-renal (fallo renal)

El efecto osmótico-coloidal de la albúmina humana 200 o 250 g/l es aproximadamente cuatro veces el del plasma sanguíneo. Por lo tanto, cuando se administra albúmina altamente concentrada, se debe tener cuidado para garantizar una hidratación adecuada (suministro de líquido) del paciente. Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes para protegerles frente a una sobrecarga circulatoria o hiperhidratación (volumen aumentado del agua total del organismo).

Las soluciones de 200 – 250 g/l de albúmina humana son relativamente bajas en electrolitos comparación con las soluciones de 40 – 50 g/l de albúmina humana. Cuando se administra albúmina, se debe controlar el estado de los electrolitos del paciente y se deben dar los pasos adecuados para restaurar o mantener el equilibrio electrolítico.

Las soluciones de albúmina no se deben diluir con agua para inyecciones puesto que esto provocar hemólisis (destrucción de eritrocitos) en los receptores.

Si hay que sustituir volúmenes comparativamente grandes, son necesarios controles de coagulación y hematocrito. Se debe tener cuidado para garantizar la adecuada

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



sustitución de otros constituyentes de la sangre (factores de coagulación, electrolitos, plaquetas y eritrocitos).

Puede ocurrir hipervolemia si la dosificación y tasa de perfusión no están ajustadas a la situación circulatoria del paciente. A los primeros signos clínicos de sobrecarga cardiovascular (cefalea, disnea [dificultad al respirar], congestión de la vena yugular), o aumento de la tensión arterial, aumento de la tensión venosa o edema pulmonar, la perfusión debe interrumpirse inmediatamente.

Albúmina humana al 20 % Behring, baja en sal contiene 125 mmol de sodio por litro. Para ser tenido en consideración por los pacientes que siguen una dieta controlada de sodio.

#### Embarazo y lactancia

La seguridad de Albúmina humana al 20 % Behring, baja en sal, para uso en el embarazo humano no ha sido establecida en ensayos clínicos controlados.

Sin embargo, la experiencia clínica con la albúmina sugiere que no son esperables efectos perjudiciales en el curso del embarazo, o sobre el feto y el neonato, particularmente puesto que la albúmina humana es un constituyente normal de la sangre humana. No se han llevado a cabo estudios de reproducción animal con Albúmina humana al 20 % Behring, baja en sal. Los estudios experimentales en animales son insuficientes para evaluar la seguridad con respecto a la reproducción, el desarrollo del embrión o feto, el trascurso de la gestación y el desarrollo perinatal y postnatal.

#### Seguridad frente a virus

Cuando se fabrican medicamentos a partir de sangre o plasma humanos, se ponen en práctica determinadas medidas para evitar transmitir infecciones a los pacientes. Éstas incluyen la selección cuidadosa de los donantes de sangre y de plasma para garantizar que aquellos con riesgo de portar infecciones sean excluidos, y el análisis de signos de virus/infecciones en cada donación y en los bancos de plasma.

Los fabricantes de estos productos también incluyen etapas en la fabricación de la sangre o plasma que pueden activar o eliminar los virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmitir una infección no puede ser totalmente excluida. Eso también es válido para cualquier virus desconocido o nuevo o para otros tipos de infecciones.

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



No existen comunicaciones de infecciones de virus con albúmina fabricada según especificaciones de la Farmacopea Europea mediante procesos establecidos.

Se recomienda fuertemente que cada vez que se recibe una dosis de Albúmina humana al 20 % Behring, baja en sal, se registre el nombre y número de lote del producto para mantener un registro de los lotes utilizados.

#### Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas están basadas en la experiencia post comercialización y han sido observadas muy raramente (<1/10,000 incluyendo comunicaciones de casos únicos):

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.

Resfriado, fiebre, náuseas, vómito, cefalea, malestar y sofoco.

- Trastornos del sistema inmunológico:

Reacciones de hipersensibilidad o reacciones anafilácticas alérgicas tales como sarpullido, picor, urticaria, disnea, taquicardia, bradicardia, hipotensión.

Estas reacciones podrían en casos individuales llegar tan lejos como un shock potencialmente mortal.

Las reacciones leves normalmente desaparecen rápidamente después de que la velocidad de perfusión se haya reducido o se haya detenido la perfusión. En caso de reacciones graves (p.ej. choque anafiláctico) la perfusión se debe interrumpir inmediatamente e instituir el tratamiento adecuado

En cuanto a la seguridad con respecto a agentes transmisibles, ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"

#### Interacciones:

No se conocen interacciones específicas de la albúmina humana con otros medicamentos.

#### Incompatibilidades

La Albúmina humana al 20 % Behring, baja en sal, no se debe mezclar con otros medicamentos (excepto los diluyentes recomendados en la sección posología y forma de administración), sangre entera y eritrocitos envasados.

#### Vía de administración:

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





## Intravenosa

### Dosificación y Grupo etario:

La concentración de la preparación de albúmina, la dosificación y la tasa de perfusión se deben ajustar a los requisitos individuales del paciente.

### Posología

La dosis necesaria depende del tamaño del paciente, la gravedad del trauma o enfermedad y de las pérdidas continuas de líquido y proteínas. Se deben utilizar mediciones de suficiencia del volumen circulante y no los niveles de albúmina plasmática para determinar la dosis necesaria.

Si hay que administrar albúmina humana, se debe controlar regularmente el rendimiento hemodinámico; esto puede incluir:

- tensión arterial y pulso
- presión venosa central
- presión capilar arterial pulmonar
- diuresis
- electrolitos
- hematocrito/hemoglobina

### Sobredosis

Puede ocurrir hipervolemia si la dosificación y tasa de perfusión son demasiado elevadas. A los primeros signos clínicos de sobrecarga cardiovascular (cefalea, dificultad al respirar, congestión de la vena yugular), o aumento de la tensión arterial, aumento de la tensión venosa central o edema pulmonar, la perfusión debe interrumpirse inmediatamente y se deben controlar cuidadosamente los parámetros hemodinámicos del paciente.

### Forma de administración

La albúmina humana se puede administrar por la vía intravenosa, bien sin diluir o tras una dilución en una solución isotónica (p.ej. glucosa al 5 % o cloruro sódico al 0,9 %). Las soluciones de albúmina no se deben diluir con agua para inyecciones puesto que esto provocar hemólisis en los receptores.

La velocidad de perfusión se debe ajustar de acuerdo con las circunstancias individuales y la indicación.

Acta No. 19 de 2018 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 intercambios de plasma la velocidad de perfusión se debe ajustar a la velocidad de eliminación.

Si se administran grandes volúmenes, el producto se debe calentar hasta temperatura ambiente o temperatura corporal antes de su utilización.

No utilizar soluciones que estén turbias o contengan residuos (depósitos/ partículas). Esto puede indicar que la proteína es inestable o que la solución se ha contaminado.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica / Uso Institucional

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 2, fecha de revisión de texto Marzo 2008

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

### 3.2.3.3 NEUPOGEN® Solución Inyectable 300 mcg/1mL

Expediente : 46041  
Radicado : 20181208987  
Fecha : 10/10/2018  
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.  
Fabricante : Amgen Manufacturing Limited

Composición:

Cada 1 mL contiene 300 mcg de Filgrastim ADNr (Factor Metioil Recombinante estimulador de las colonias de granulocitos humanos (R-METHUG-CSF) obtenido en E.coli K12)

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



Forma farmacéutica:  
Solución Inyectable

Indicaciones:

Neupogen está indicado para reducir la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en pacientes tratados con quimioterapia citotóxica convencional con enfermedades malignas (con la excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos) y en la reducción de la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea y que se considere presenten un mayor riesgo de experimentar neutropenia grave prolongada.

Neupogen está indicado para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica.

En pacientes, tanto niños como adultos, con neutropenia congénita grave, cíclica o idiopática con una cuenta absoluta de neutrófilos (CAN)  $\leq 0,5 \times 10^9/L$ , y antecedentes de infecciones graves o recurrentes, la administración prolongada de Neupogen está indicada para aumentar la cuenta de neutrófilos y reducir la incidencia y duración de episodios infecciosos.

Neupogen está indicado para el tratamiento de la neutropenia persistente (CAN igual o inferior a  $1,0 \times 10^9/L$ ) en pacientes con infección avanzada por el VIH, para reducir el riesgo de desarrollar infecciones bacterianas cuando otras opciones para tratar la neutropenia no sean adecuadas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Neupogen no debe aplicarse para incrementar la dosis de la quimioterapia citotóxica más allá de los esquemas de dosificación establecidos.

Neupogen no debe administrarse a pacientes con neutropenia congénita severa que desarrollen leucemia o tengan evidencia de evolución leucémica.

Se ha reportado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, en tratamientos iniciales o subsecuentes de pacientes tratados con Neupogen. Suspender permanentemente Neupogen en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa. No administre Neupogen a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a filgrastim o pegfilgrastim.

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



Como con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial para inmunogenicidad. La frecuencia de generación de anticuerpos en contra de filgrastim es generalmente baja. Pueden producirse anticuerpos de unión como es esperado con todos los tratamientos biológicos, sin embargo, no se han asociado con actividad neutralizante.

#### Crecimiento de células malignas

El factor estimulante de colonias de granulocitos puede promover el crecimiento in vitro de las células mieloides y se han observado efectos similares en algunas células no mieloides in vitro.

La seguridad y eficacia de la administración de Neupogen en pacientes con síndromes mielodisplásicos o leucemia mieloide crónica no se conoce todavía.

El uso de Neupogen no está indicado en estas enfermedades. Se debe poner atención especial para distinguir el diagnóstico de leucemia mieloide crónica en transformación blástica del de leucemia mieloide aguda (LMA).

Debido a los pocos datos disponibles sobre la seguridad y eficacia en pacientes con LMA secundaria, Neupogen debe administrarse con precaución.

No se ha determinado la seguridad y eficacia de la administración de Neupogen en pacientes con LMA de novo < 55 años y con citogenética favorable (t(8;21), t(15;17) e inv(16)).

#### Otras precauciones especiales

El monitoreo de la densidad ósea puede estar indicado en pacientes que presenten enfermedad osteoporótica de base y sean tratados con Neupogen durante más de 6 meses.

Se han notificado efectos adversos pulmonares, en particular, enfermedad pulmonar intersticial, tras la administración de factores estimulantes de las colonias de granulocitos (G-CSF por sus siglas en inglés). Pacientes con antecedente reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden presentar mayor riesgo. La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración y deterioro en la función pulmonar, pueden ser los síntomas preliminares del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Se deberá suspender la administración de Neupogen y administrar el tratamiento apropiado.

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



Se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Pacientes que desarrollen síntomas del síndrome de fuga capilar deben ser supervisados estrechamente y recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir cuidados intensivos.

Se han notificado casos de glomerulonefritis en pacientes recibiendo filgrastim y pegfilgrastim. Generalmente, los eventos de glomerulonefritis se resolvieron después de la reducción de la dosis o la discontinuación de filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda el monitoreo por análisis de orina.

Se ha notificado aortitis en pacientes recibiendo filgrastim y puede presentarse con signos y síntomas generalizados, como fiebre y aumento de marcadores inflamatorios. Considere aortitis en pacientes que desarrollan estos signos y síntomas sin etiología conocida.

Neupogen 30 MU/0,5 mL en jeringa prellenada

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada puede contener caucho natural (un derivado del látex) que puede provocar reacciones alérgicas.

Precauciones especiales en pacientes con cáncer

Se han reportado casos poco frecuentes de esplenomegalia y ruptura esplénica tras la administración de filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales. Debe considerarse el diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en pacientes tratados con filgrastim que reporten dolor en la parte superior izquierda del abdomen y/o dolor en el extremo del hombro.

Leucocitosis

Conteos leucocitarios de  $100 \times 10^9/L$  o superiores se han observado en menos del 5% de los pacientes recibiendo Neupogen en dosis superiores a  $0,3 \text{ MU/kg/día}$  ( $3 \text{ mcg/kg/día}$ ). No se ha observado ningún efecto adverso directamente atribuible a este grado de leucocitosis. Sin embargo, dada la posibilidad de que aparezcan reacciones asociadas con leucocitosis intensa, debe controlarse periódicamente el conteo de leucocitos en intervalos regulares durante la terapia con Neupogen. Si el conteo leucocitario supera  $50 \times 10^9/L$  después del punto mínimo esperado, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Neupogen. Sin embargo, durante el período de administración de Neupogen para movilización de PBPC, la administración de Neupogen debe suspenderse o reducir la dosis si el conteo de leucocitos aumenta  $> 70 \times 10^9/L$ .

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



### Riesgos asociados con el aumento de la dosis de quimioterapia

Se debe tener especial cuidado cuando se administran dosis altas de quimioterapia, ya que no se ha demostrado una mejoría en los resultados obtenidos sobre el tumor y la intensificación de la quimioterapia puede conducir a efectos de mayor toxicidad cardiaca, pulmonar, neurológica o dermatológica.

El tratamiento con Neupogen solo, no evita la trombocitopenia y anemia secundaria a la quimioterapia mielosupresora. Pacientes tratados con quimioterapia en dosis altas (p.ej., dosis plenas del protocolo prescrito), pueden estar en mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Se recomienda vigilar periódicamente el conteo plaquetario y el valor hematocrito. Deben tomarse medidas de precaución especiales cuando se administren quimioterapéuticos como monoterapia o combinados que causan trombocitopenia grave.

Se ha demostrado que el uso de PBPCs movilizadas por Neupogen reduce la intensidad y duración de la trombocitopenia tras la quimioterapia mieloablativa o mielosupresora.

### Otras precauciones especiales

Se desconocen aún los efectos de Neupogen en pacientes con disminución considerable de los progenitores mieloides. Neupogen actúa principalmente sobre los precursores de los neutrófilos, lo cual se traduce en un aumento del número de neutrófilos circulantes. Por eso, la respuesta al medicamento podría ser menor en los pacientes con disminución de las células precursoras (como aquellos sometidos a radioterapia o quimioterapia intensivas, o aquellos con infiltración neoplásica de la médula ósea).

Se han reportado ocasionalmente trastornos vasculares, incluyendo enfermedad venoclusiva y alteraciones en el volumen de los fluidos, en pacientes sometidos a altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante.

Han sido reportados casos de enfermedad de injerto contra el huésped (EICH) y muertes en pacientes que recibían G-CSF tras la realización de trasplante alogénico de médula ósea.

El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia con factor de crecimiento ha sido asociado con resultados anormales transitorios en escaneos óseos. Esto debe ser considerado cuando se interpreten resultados de imágenes óseas.

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



## Precauciones especiales en pacientes sometidos a movilización de PBPC

### Movilización

No existen estudios comparativos, prospectivos, aleatorizados entre los dos métodos de movilización recomendados (Neupogen solo o en combinación con quimioterapia mielosupresora) dentro de la misma población de pacientes. Dada la variabilidad individual entre pacientes y la variabilidad interanalítica de las cuentas de células CD34+, resulta difícil establecer una comparación directa entre los diferentes estudios. Es difícil, por lo tanto, recomendar un método óptimo. La elección del método de movilización debe realizarse de acuerdo con los objetivos principales del tratamiento para cada paciente en particular.

### Exposición previa a agentes citotóxicos

Los pacientes que han sido sometidos a una terapia mielosupresora previa intensiva, pueden no presentar una movilización suficiente de PBPC como para conseguir el rendimiento mínimo recomendado ( $\geq 2,0 \times 10^6$  cél. CD34+/kg) o aceleración en la recuperación plaquetaria, en el mismo grado.

Algunos agentes citotóxicos muestran toxicidad especial en el reservorio de células progenitoras hematopoyéticas y pueden afectar negativamente la movilización de las células progenitoras. Agentes tales como melfalán, carmustina (BCNU) y carboplatino administrados por periodos prolongados, antes de la movilización de las células progenitoras pueden reducir el rendimiento de este método. Sin embargo, la administración de melfalán, carboplatino o BCNU junto con Neupogen, resulta eficaz para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas. Cuando se requiera efectuar trasplante de PBPC, se recomienda planificar el procedimiento de movilización de células madre al comienzo del periodo de tratamiento del paciente. Se debe prestar especial atención al número de células progenitoras movilizadas en estos pacientes, antes de administrar altas dosis de quimioterapia. Si los rendimientos no son adecuados, según el valor citado, se deben considerar otras formas alternativas de tratamiento que no requieran el soporte de células progenitoras.

### Valoración del rendimiento de células progenitoras

Se recomienda prestar especial atención al método de cuantificación para valorar el número de células progenitoras recolectadas en los pacientes tratados con Neupogen. Los resultados de los análisis de la citometría de flujo para determinar el número de células CD34+ varían en función de la precisión de la metodología usada, debiéndose interpretar con precaución las recomendaciones numéricas basadas en estudios realizados en otros laboratorios.

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



Los análisis estadísticos de la relación entre el número de células CD34+ reinfundidas y la velocidad de recuperación plaquetaria tras altas dosis de quimioterapia indican que dicha relación es compleja pero continua.

La recomendación de un rendimiento mínimo de  $\geq 2,0 \times 10^6$  célula CD34+/kg se basa en los datos publicados que consiguieron una recuperación hematológica suficiente. Los rendimientos superiores parecen estar en correlación con una recuperación más rápida, y los inferiores con una recuperación más lenta.

#### Precauciones especiales en donantes sanos sometidos a movilización de PBPC

La movilización de PBPC no ofrece ningún beneficio clínico directo para los donantes sanos y solamente debe considerarse en el marco de un trasplante alogénico de células madre. La movilización de PBPC solamente debe considerarse en donantes que cumplan los criterios de elegibilidad clínicos y de laboratorio para la donación de células madre prestando especial atención a los valores hematológicos y a las enfermedades infecciosas.

La seguridad y eficacia de Neupogen en donantes sanos < de 16 años o > de 60 años no está establecida. Se han reportado casos muy frecuentes de trombocitopenia en pacientes que reciben Neupogen. Por lo tanto, el conteo de plaquetas debe controlarse de manera cercana. Después de la administración de filgrastim y los procesos de leucocitaféresis se ha observado trombocitopenia transitoria (plaquetas <  $100 \times 10^9/L$ ) en 35% de los pacientes estudiados. Entre ellos, se comunicaron dos casos con plaquetas <  $50 \times 10^9/L$  que se atribuyeron al procedimiento de leucocitaféresis.

En caso de ser necesaria más de una leucocitaféresis, se debe prestar especial atención a los donantes que antes de la leucocitaféresis tengan plaquetas <  $100 \times 10^9/L$ ; en general no se recomienda hacer aféresis si las plaquetas están <  $75 \times 10^9/L$ . No deben realizarse leucocitaféresis a donantes tratados con anticoagulantes o con trastornos hemostáticos. Debe suspenderse la administración de Neupogen o reducirse la dosis si el conteo de leucocitos es >  $70 \times 10^9/L$ .

Los donantes tratados con G-CSFs para la movilización de PBPC deben ser vigilados estrechamente hasta que sus valores hematológicos regresen a la normalidad.

En donantes sanos se han observado alteraciones citogenéticas transitorias después de recibir tratamiento con G-CSF. Se desconoce la trascendencia de estos cambios. Aun así, no se puede descartar el riesgo de estimulación de alguna clona mielóide

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





maligna. Se recomienda que el centro de aféresis lleve un control y seguimiento sistemático de los donantes de células madre durante al menos 10 años para asegurar el monitoreo de la seguridad a largo plazo.

Se han descrito casos frecuentes, pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica en donantes sanos (y pacientes), tras la administración de G-CSFs. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales. Por lo tanto, debe realizarse una cuidadosa monitorización clínica del tamaño del bazo (p. ej. examen clínico, ultrasonido). Debe considerarse el diagnóstico de ruptura esplénica en los donantes y/o pacientes que refieran dolor abdominal superior izquierdo o en el extremo del hombro. En donantes sanos, se han reportado casos frecuentes de disnea y poco frecuentes de otras reacciones adversas pulmonares (hemoptisis, hemorragia pulmonar, infiltración pulmonar e hipoxia). En caso de sospecha o confirmación de reacciones adversas pulmonares, debería considerarse suspender la administración de Neupogen y administrar el tratamiento apropiado.

Precauciones especiales en los receptores de PBPCs alógenas movilizadas con Neupogen.

Los datos disponibles indican que las interacciones inmunitarias entre PBPC alógenas trasplantadas y el receptor pueden asociarse a un aumento del riesgo de enfermedad aguda o crónica del injerto contra el huésped (EICH) en comparación con el trasplante de médula ósea.

Precauciones especiales en pacientes con NCG

Biometría hemática

Se han notificado casos frecuentes de trombocitopenia en pacientes tratados con Neupogen. El conteo plaquetario debe controlarse cuidadosamente, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con Neupogen. En pacientes que desarrollen trombocitopenia, es decir, en aquellos con un conteo de plaquetas persistentemente  $< 100.000/\text{mm}^3$  debe valorarse la posibilidad de suspender el tratamiento con Neupogen de forma intermitente o, al menos, reducir la dosis.

Existen también otros cambios en la biometría hemática como la anemia y el aumento transitorio de los progenitores mieloides que obligan a vigilar cuidadosamente el conteo celular.

Transformación hacia leucemia o síndrome mielodisplásico

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



Se debe establecer cuidadosamente el diagnóstico de NCGs y diferenciarlo de otros trastornos hematopoyéticos como la anemia aplásica, mielodisplasia y leucemia mieloide. Antes del tratamiento debe realizarse una biometría hemática completa con fórmula leucocitaria y conteo de plaquetas, así como un estudio morfológico de la médula ósea y cariotipo.

Se han descrito casos poco frecuentes (aproximadamente 3%) de síndromes mielodisplásicos (SMD) o leucemia en pacientes con NCG incluidos en ensayos clínicos y tratados con Neupogen. Esta observación sólo se ha hecho en pacientes con neutropenia congénita. Los SMD y las leucemias son complicaciones naturales de la enfermedad y su relación con el tratamiento de Neupogen es incierta. Un subgrupo de aproximadamente 12% de pacientes cuyas evaluaciones citogenéticas fueron normales a nivel basal, presentaron posteriormente anormalidades, incluyendo monosomía 7, en la evaluación repetida de rutina. No está claro en la actualidad si el tratamiento mantenido de los pacientes con NCG predispone a éstos hacia anormalidades citogenéticas, SMD o transformación leucémica. Se recomienda efectuar a los pacientes exámenes morfológicos y citogénicos de la médula ósea a intervalos regulares (aproximadamente cada 12 meses).

#### Otras precauciones especiales

Se deben excluir las causas que provoquen neutropenia transitoria, como es el caso de las infecciones virales. Tras la administración de filgrastim se han reportado casos muy frecuentes de esplenomegalia, y casos frecuentes de ruptura esplénica. Debe considerarse el diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en pacientes tratados con filgrastim que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen y/o dolor en el extremo del hombro.

La esplenomegalia es una consecuencia directa del tratamiento con Neupogen. Treinta y uno por ciento (31%) de los pacientes incluidos en estudios clínicos presentaron esplenomegalia detectable por palpación.

El aumento en el volumen del bazo, medido radiográficamente, se presentó al comienzo del tratamiento con Neupogen y tendió a estabilizarse. La progresión de la esplenomegalia disminuyó o se detuvo al reducir la dosis, y sólo en 3% de los pacientes se requirió esplenectomía. Se debe evaluar de forma regular el tamaño del bazo. Para detectar un aumento anómalo del volumen esplénico basta con realizar palpación abdominal.

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



Hematuria fue reportada de manera frecuente y proteinuria ocurrió en un pequeño número de casos. Es necesario efectuar un análisis regular de orina para controlar estos acontecimientos.

La seguridad y la eficacia de Neupogen no están establecidas en recién nacidos y en pacientes con neutropenia autoinmune.

#### Precauciones especiales en pacientes con infección por VIH

Se han notificado de manera frecuente casos de esplenomegalia tras la administración de Neupogen. Debe considerarse un diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en individuos tratados con filgrastim que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen y/o en el extremo del hombro.

#### Biometría hemática

El conteo absoluto de neutrófilos (CAN) debe monitorizarse cuidadosamente, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento con Neupogen. Algunos pacientes responden rápidamente a la dosis inicial de Neupogen con un aumento considerable en el conteo de neutrófilos. Se recomienda la evaluación diaria del CAN durante los 2 a 3 primeros días de la administración de Neupogen. Después, se recomienda que el CAN se evalúe al menos dos veces por semana durante las dos primeras semanas y posteriormente, una vez a la semana o una vez cada dos semanas durante la terapia de mantenimiento. Durante la administración intermitente de 30 MU (300 mcg)/día de Neupogen pueden producirse amplias fluctuaciones en el CAN a lo largo del tiempo. Para determinar el nadir del CAN del paciente, se recomienda que se tomen muestras sanguíneas para medir el CAN, inmediatamente antes de la administración de cualquiera de las dosis previstas de Neupogen.

#### Riesgos asociados con dosis más altas de medicamentos mielosupresores

El tratamiento con Neupogen solo, no descarta la trombocitopenia ni la anemia causada por los medicamentos mielosupresores. Como resultado de la posibilidad de recibir dosis mayores o un número mayor de estos medicamentos con el tratamiento con Neupogen, el paciente puede estar en mayor riesgo de desarrollar trombocitopenia y anemia. Se recomienda monitorear la biometría hemática periódicamente.

#### Mielodepresión de causa infecciosa o neoplásica

La neutropenia puede deberse a infecciones oportunistas tales como el complejo *Mycobacterium avium* o a neoplasias tales como linfomas malignos que infiltran la médula ósea. En los pacientes que se conoce tienen infiltraciones infecciosas en la médula ósea o malignidad, se debe considerar la administración de un tratamiento

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



adecuado para dichas condiciones, además de la administración de Neupogen para el tratamiento de la neutropenia. El efecto de Neupogen sobre la neutropenia causada por tumores o por infecciones con infiltración de la médula ósea, no está bien establecido.

#### Precauciones especiales en pacientes con anemia de células falciformes

Se han notificado crisis de anemia de células falciformes, en algunos casos fatales, en pacientes con anemia de células falciformes a los que se les ha administrado Neupogen. El médico deberá actuar con precaución al considerar la administración de Neupogen en pacientes con anemia de células falciformes.

#### En todos los pacientes

Neupogen contiene sorbitol (E420). Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben utilizar este medicamento.

Neupogen 300 mcg/1 mL en viales contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 0,3 mg/mL, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”. Neupogen 30 MU/0,5 mL en jeringa prellenada contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 0,6 mg/mL, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

#### Reacciones adversas:

##### a. Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos en pacientes con cáncer, la reacción adversa más frecuente fue el dolor músculo esquelético, que ocurrió de forma leve o moderada en 10% de los pacientes y de forma grave en 3%. También se ha notificado Enfermedad de Injerto contra el Huésped (EICH) (ver sección c abajo). En la movilización de *PBPC* en donantes sanos, la reacción adversa notificada con mayor frecuencia fue el dolor musculoesquelético. En donantes se ha observado leucocitosis, trombocitopenia tras la administración de filgrastim y leucocitaféresis. También se han notificado casos de esplenomegalia y ruptura esplénica. Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales.

En pacientes con NCG las reacciones adversas más frecuentemente relacionadas con Neupogen fueron dolor óseo, dolor musculoesquelético general y esplenomegalia. Pacientes con neutropenia congénita que reciben tratamiento con Neupogen han desarrollado síndromes mielodisplásicos (SMD) o leucemia.

Se ha notificado como una reacción poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) el síndrome de fuga capilar, que puede poner en peligro la vida si se retrasa el tratamiento, en

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



pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia y en donantes sanos sometidos a movilización de las células progenitoras de sangre periférica, tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos; ver sección *Advertencias y precauciones especiales para el uso* y subsección c de la sección *Efectos indeseados*.

En los ensayos clínicos en pacientes con VIH, las únicas reacciones adversas que se consideraron consistentemente relacionadas con la administración de Neupogen fueron el dolor musculoesquelético, dolor óseo y mialgia.

b. Resumen tabulado de reacciones adversas

Los datos incluidos en las siguientes tablas describen reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos y por notificación espontánea. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Se presentan los datos separados para los pacientes con cáncer, movilización de PBPC en donantes sanos, pacientes con NCG y pacientes con VIH, reflejando los diferentes perfiles de reacciones adversas en estas poblaciones.

*Pacientes con cáncer*

Clasificación MedDRA por órgano o sistema	Reacciones adversas					
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)	No conocida (la frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Ruptura esplénica Esplenomegalia <sup>a,e</sup> Crisis de células falciformes <sup>a</sup>			
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad al medicamento <sup>a</sup>	Enfermedad del injerto contra el huésped <sup>b</sup>			
Trastornos	Ácido úrico		Pseudogota <sup>a</sup>			

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



<b>del metabolismo y de la nutrición</b>	elevado en sangre Lactato deshidrogenasa elevada en sangre Disminución del apetito <sup>a</sup>					
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea <sup>a</sup>					
<b>Trastornos vasculares</b>		Hipotensión	Enfermedad venoclusiva <sup>d</sup> Alteración en el volumen de los fluidos Síndrome de fuga capilar <sup>a</sup>			Aortitis
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Dolor orofaríngeo <sup>a</sup> Tos <sup>a</sup> Disnea	Hemoptisis <sup>e</sup>	Síndrome de distrés respiratorio agudo <sup>a</sup> Insuficiencia respiratoria <sup>a</sup> Edema pulmonar <sup>a</sup> Enfermedad pulmonar intersticial <sup>a</sup> Infiltración pulmonar <sup>a</sup> Hemorragia pulmonar			
<b>Trastornos Gastro-intestinales</b>	Diarrea <sup>a</sup> Vómitos <sup>a</sup> Estreñimiento <sup>a</sup> Náusea <sup>a</sup>					
<b>Trastornos Hepato-biliares</b>	Gamma-glutamil transferasa elevada Fosfatasa					

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



	alcalina elevada en sangre					
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Erupción <sup>a</sup> Alopecia <sup>a</sup>		Síndrome de Sweet <sup>a</sup>	<i>Vasculitis Cutánea</i> <sup>a</sup>		
<b>Trastornos Musculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Dolor Músculo-esquelético <sup>c</sup>		Exacerbación de artritis reumatoide			
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		Disuria	Anormalidad urinaria Glomerulonefritis			
<b>Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración</b>	Astenia <sup>a</sup> Fatiga <sup>a</sup> Inflamación de la mucosa <sup>a</sup> Dolor <sup>a</sup>	Dolor torácico <sup>a</sup>				

a Ver sección c

b Se han notificado casos de enfermedad del injerto contra el huésped y muertes en pacientes tras el trasplante alogénico de medula ósea (ver sección c)

c Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, cervicalgia

d Casos observados en pacientes sometidos a trasplante de medula ósea o movilización de PBPC en la experiencia poscomercialización

e Casos observados en el entorno del ensayo clínico

*En donantes sanos sometidos a movilización de PBPC*

Clasificación MedDRA por órgano o sistema	Reacciones adversas					
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)	No conocida (la frecuencia no puede ser estimada a partir de los)

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



						datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia <sup>a</sup> Leucocitosis <sup>a</sup>	Esplenomegalia <sup>a</sup>	Ruptura esplénica <sup>a</sup> Crisis de células falciformes <sup>a</sup>			
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción anafiláctica			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Lactato deshidrogenasa elevada en sangre	Hiperuricemia (ácido úrico elevado en sangre)			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea					
Trastornos vasculares			Síndrome de fuga capilar <sup>a</sup>			Aortitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Hemorragia pulmonar Hemoptisis Infiltración pulmonar Hipoxia			
Trastornos hepatobiliares		Fosfatasa alcalina elevada en sangre	Aspartato aminotransferasa elevada			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Vasculitis cutánea		
Trastornos Musculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor Musculo-esquelético <sup>b</sup>		Exacerbación de artritis reumatoide			
Trastornos renales y urinarios			Glomerulonefritis			

<sup>a</sup> Ver sección c

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





b Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en una extremidad, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, cervicalgia

*Pacientes con NCG*

Clasificación MedDRA por órgano o sistema	Reacciones adversas					
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)	No conocida (la frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Esplenomegalia <sup>a</sup> Anemia	Ruptura esplénica <sup>a</sup> Trombocitopenia <sup>a</sup>	Crisis de células falciformes <sup>a</sup>			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperuricemia Glucosa disminuida en sangre Lactato deshidrogenasa elevada en sangre					
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea					
Trastornos vasculares						Aortitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis					
Trastornos gastrointestinales	Diarrea					
Trastornos hepato biliares	Hepatomegalia Fosfatasa alcalina elevada en					

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



	sangre					
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Erupción	Alopecia		Vasculitis cutánea		
<b>Trastornos Musculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Dolor Musculo-esquelético <sup>b</sup> Artralgia	Osteoporosis				
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		Hematuria Glomerulonefritis	Proteinuria			
<b>Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración</b>		Dolor en el sitio de inyección				

a Ver sección c

b Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en una extremidad, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, cervicalgia

### Pacientes con VIH

Clasificación MedDRA por órgano o sistema	Reacciones adversas					
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)	No conocida (la frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		Esplenomegalia <sup>a</sup>	Crisis de células falciformes <sup>a</sup>			
<b>Trastornos vasculares</b>						Aortitis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				Vasculitis cutánea		
<b>Trastornos Musculo-</b>	Dolor Musculo-					

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



<b>esqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	esquelético <sup>b</sup>					
<b>Trastornos renales y urinarios</b>						Glomerulonefritis

a Ver sección c

b Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en una extremidad, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, cervicalgia

c. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado casos de enfermedad de injerto contra el huésped y muertes en pacientes que recibieron *GCSF* tras el trasplante alogénico de medula ósea.

Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar en la experiencia poscomercialización con el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con enfermedades malignas avanzadas, sepsis, tratados con múltiples medicamentos quimioterapéuticos o sometidos a aféresis.

En pacientes con cáncer

En los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, Neupogen no aumentó la incidencia de reacciones adversas asociadas a la quimioterapia citotóxica. En estos estudios clínicos, los efectos adversos que ocurrieron con la misma frecuencia en los pacientes tratados con Neupogen/quimioterapia y placebo/quimioterapia consistieron en náusea y vómitos, alopecia, diarrea, fatiga, anorexia (disminución del apetito), inflamación de mucosa, cefalea, tos, erupción, dolor torácico, astenia, dolor laringofaríngeo (dolor orofaríngeo) y estreñimiento.

En la experiencia poscomercialización, se han notificado casos de vasculitis cutánea en pacientes tratados con Neupogen. Se desconoce el mecanismo de la vasculitis en pacientes tratados con Neupogen. La frecuencia se estima como rara con base a los datos de los ensayos clínicos.

En la experiencia poscomercialización, se han notificado casos de síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda). La frecuencia se estima como poco frecuente con base a los datos de los estudios clínicos.

En ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización, se han notificado efectos adversos pulmonares incluyendo enfermedad pulmonar intersticial, edema pulmonar y

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



casos de infiltración pulmonar resultando, en algunos casos, en insuficiencia respiratoria o síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), que pueden llegar a ser fatales.

Tras la administración de filgrastim se han notificado casos poco frecuentes de esplenomegalia y ruptura esplénica. Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales.

En estudios clínicos y en la experiencia poscomercialización, se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia, erupción, urticaria, angioedema, disnea e hipotensión, que aparecieron al inicio o en la administración de dosis subsecuentes. En general, las notificaciones fueron más frecuentes tras la administración IV. En algunos casos, los síntomas han reaparecido tras la reexposición al fármaco, lo que sugiere la existencia de una relación causal. Debe suspenderse definitivamente el tratamiento con Neupogen en pacientes que desarrollen alguna reacción alérgica grave.

En la experiencia poscomercialización, se han notificado casos aislados de crisis de células falciformes en pacientes con anemia de células falciformes o rasgos de anemia de células falciformes (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de uso*). La frecuencia se estima como poco frecuente con base a los datos de los ensayos clínicos. Se han notificado casos de pseudogota en pacientes con cáncer tratados con Neupogen. La frecuencia se estima como poco frecuente con base a los datos de los ensayos clínicos.

#### Movilización de PBPC en donantes sanos

Se han notificado casos frecuentes, pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica en donantes sanos y en pacientes, tras la administración de filgrastim.

Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de uso*). Se han notificado reacciones adversas pulmonares (hemoptisis, hemorragia pulmonar, infiltración pulmonar, disnea e hipoxia).

La exacerbación de síntomas de artritis se ha observado con baja frecuencia. Se ha observado leucocitosis (leucocitos  $> 50 \times 10^9/L$ ) en 41% de los donantes y trombocitopenia transitoria (plaquetas  $< 100 \times 10^9/L$ ) en 35% de los donantes después de la administración de filgrastim y de los procesos de leucocitaféresis.

#### En pacientes con NCG

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



Las reacciones adversas observadas incluyen esplenomegalia, que puede ser progresiva en una minoría de casos, ruptura esplénica y trombocitopenia (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de uso*).

Las reacciones adversas, posiblemente relacionadas con el tratamiento con Neupogen y ocurriendo típicamente en menos del 2% de los pacientes con NCG, fueron reacción en el sitio de la inyección, cefalea, hepatomegalia, artralgia, alopecia, osteoporosis y erupción. Durante el uso a largo plazo se ha observado vasculitis cutánea en el 2% de los pacientes con NCG.

En pacientes con VIH

La esplenomegalia se reportó relacionada al tratamiento con Neupogen en < 3% de los pacientes. En todos los casos, se consideró de leve a moderada durante la evaluación física y la evolución clínica fue benigna; a ninguno de los pacientes se le diagnosticó hiperesplenismo y ninguno debió someterse a una esplenectomía.

Como la esplenomegalia es frecuente en los pacientes con infección por VIH y la mayoría de los pacientes con SIDA la presentan en una variedad de grados, no está clara su relación con el tratamiento con Neupogen.

d. Población pediátrica

Datos de estudios clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de Neupogen son similares en adultos y en niños que reciben quimioterapia citotóxica, sugiriendo que la farmacocinética de filgrastim no cambia con la edad. La única reacción adversa consistentemente notificada fue el dolor musculoesquelético, que no cambia respecto a la experiencia en la población adulta.

No hay datos suficientes para evaluar el uso de Neupogen en pacientes pediátricos.

e. Otras poblaciones especiales

*Uso geriátrico*

No se han observado diferencias globales en la seguridad y eficacia en pacientes mayores de 65 años en comparación con pacientes adultos jóvenes (> 18 años) que reciben quimioterapia citotóxica, y en la experiencia clínica, no se han identificado diferencias entre las respuestas de los pacientes de edad avanzada y los adultos jóvenes. No hay datos suficientes para evaluar el uso de Neupogen en pacientes geriátricos en otras indicaciones aprobadas de Neupogen.

Pacientes pediátricos con NCG

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



Se han notificado casos de densidad ósea disminuida y osteoporosis en pacientes pediátricos con neutropenia crónica grave, recibiendo tratamiento crónico con Neupogen. La frecuencia se estima como “frecuente” con base a los datos de los ensayos clínicos.

**Interacciones:**

No se ha establecido definitivamente la seguridad y eficacia de Neupogen, administrado el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielosupresora. No se recomienda el uso de Neupogen entre las 24 horas previas y las 24 horas posteriores a la quimioterapia, debido a que las células mieloides en fase de replicación rápida son muy sensibles a la quimioterapia citotóxica mielosupresora. Los datos preliminares provenientes de un pequeño número de pacientes tratados simultáneamente con Neupogen y 5-Fluorouracilo indican que se puede exacerbar la gravedad de la neutropenia. Todavía no se ha investigado en ensayos clínicos la posible interacción con otros factores de crecimiento hematopoyético y citocinas. Debido a que el litio estimula la liberación de neutrófilos, es probable que potencie el efecto de Neupogen.

Aunque esta interacción no se ha investigado formalmente, no hay evidencia de que pueda ser nociva.

**Vía de administración:**

Parenteral (Infusión IV); Subcutánea

**Dosificación y Grupo etario:**

La terapia con Neupogen solo debe administrarse en colaboración con un centro oncológico con experiencia en el tratamiento con factores estimulantes de las colonias de granulocitos (G-CSF por sus siglas en inglés) y hematología, y que tenga las instalaciones diagnósticas necesarias. Los procedimientos de movilización y aféresis deben realizarse en colaboración con un centro hemato-oncológico con experiencia aceptable en este campo y donde el monitoreo de las células progenitoras hematopoyéticas pueda realizarse correctamente.

**Quimioterapia citotóxica convencional**

**Posología**

La dosis recomendada de Neupogen es de 0,5 MU (5 mcg)/kg/día. La primera dosis de Neupogen deberá administrarse al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica. En los estudios clínicos aleatorizados se utilizó una dosis subcutánea de 230 mcg/m<sup>2</sup>/día (4,0 a 8,4 mcg/kg/día).

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



El tratamiento diario con Neupogen debe continuarse hasta que se haya superado el punto mínimo previsto para el conteo de neutrófilos y éste haya vuelto a valores normales. Tras la quimioterapia convencional en tumores sólidos, linfomas y leucemias linfocíticas, se requiere un tratamiento de hasta 14 días para alcanzar este objetivo. Después del tratamiento de inducción y consolidación de la leucemia mieloide aguda, la duración del tratamiento puede ser considerablemente mayor (hasta de 38 días) dependiendo del tipo, la dosis y el esquema de quimioterapia aplicado.

En los pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica suele observarse un aumento transitorio en el conteo de neutrófilos que ocurre típicamente 1 a 2 días después de iniciar la administración de Neupogen. Sin embargo, si se desea obtener una respuesta terapéutica sostenida, no se debe suspender el tratamiento con Neupogen hasta que haya superado el punto mínimo previsto para que la cifra de neutrófilos regrese a valores normales. No se recomienda, por tanto, la interrupción prematura del tratamiento con Neupogen antes de haber pasado el punto mínimo previsto para la cifra de neutrófilos.

#### Método de administración

Neupogen puede administrarse una vez al día en forma de inyección subcutánea o diluido en solución de glucosa al 5% como infusión intravenosa administrada en 30 minutos (ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones). La vía subcutánea es preferida en la mayoría de los casos. De acuerdo con un estudio de administración de dosis únicas, la vía intravenosa puede acortar la duración del efecto. Se desconoce cuál podría ser la relevancia clínica de este dato para la administración del fármaco en dosis múltiples. La elección de la vía de administración más adecuada dependerá de las circunstancias clínicas de cada paciente.

#### Pacientes tratados con terapia mieloablativa seguida por trasplante de médula ósea Posología

La dosis inicial recomendada de Neupogen es de 1,0 MU (10 mcg)/kg/día. La primera dosis de Neupogen debe aplicarse al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica y al menos 24 horas después de la infusión de la médula ósea.

Una vez superado el punto mínimo esperado en el conteo de neutrófilos, la dosis diaria de Neupogen debe ajustarse de acuerdo con la respuesta de los neutrófilos de la siguiente forma:

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



Conteo de neutrófilos	Ajuste de la dosis de Neupogen
> $1,0 \times 10^9/L$ durante 3 días consecutivos	Disminuir a 0,5 MU (5 mcg)/kg/día
Si el CAN permanece > $1,0 \times 10^9/L$ durante 3 días consecutivos más.	Suspender Neupogen
Si el CAN desciende a < $1,0 \times 10^9/L$ durante el tratamiento, ajustar la dosis de Neupogen según los pasos arriba indicados.	

CAN = conteo absoluto de neutrófilos

#### Método de administración

Neupogen puede ser administrado como infusión intravenosa en 30 minutos o 24 horas, o bien, administrado por infusión subcutánea continua por 24 horas. Neupogen debe ser diluido en 20 mL de solución de glucosa al 5%.

Para la movilización de PBPCs en pacientes sometidos a terapia mielosupresora o mieloablative seguida de trasplante autólogo de PBPC

#### Posología

La dosis recomendada de Neupogen para la movilización de PBPC, cuando se utiliza solo, es de 1,0 MU (10 mcg)/kg/día durante 5 a 7 días consecutivos. Ritmo en leucocitaféresis: generalmente suele bastar con una o dos leucocitaféresis en los días 5 y 6. En otras circunstancias, puede ser necesaria leucocitaféresis adicional. La administración de Neupogen debe mantenerse hasta la última leucocitaféresis.

La dosis recomendada de Neupogen, para movilizar PBPC tras una quimioterapia mielosupresora, es de 0,5 MU (5 mcg)/kg/día, desde el primer día tras concluir la quimioterapia hasta que se haya superado el punto mínimo previsto de conteo de neutrófilos y este haya vuelto a los valores normales. Se debe realizar la leucocitaféresis en el período comprendido en que el conteo de neutrófilos aumenta desde <  $0,5 \times 10^9/L$  a >  $5,0 \times 10^9/L$ . En aquellos pacientes que no hayan sido sometidos a quimioterapia intensiva, suele ser suficiente una leucocitaféresis. En otras circunstancias, se recomiendan leucocitaféresis adicionales.

#### Método de administración

Neupogen para la movilización de PBPC, cuando se utiliza solo:

Neupogen puede administrarse como infusión subcutánea continua por 24 horas o inyección subcutánea.

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





Para las infusiones, Neupogen debe ser diluido en 20 mL de solución glucosa al 5%.

Neupogen para la movilización de PBPC posterior a quimioterapia mielosupresora:  
Neupogen debe ser administrado mediante inyección subcutánea.

Para la movilización de PBPCs en donantes sanos de forma previa al trasplante alogénico de PBPC

#### Posología

Para la movilización de PBPC en donantes sanos, Neupogen debe administrarse a dosis de 1,0 MU (10 mcg)/kg/día durante 4 ó 5 días consecutivos. La leucocitaféresis debe iniciarse el día 5 y continuarse el día 6 si fuera necesario para obtener  $4 \times 10^6$  células CD34+/kg de peso del receptor.

#### Método de administración

Neupogen debe ser administrado por inyección subcutánea.

En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG)

#### Posología

Neutropenia congénita: la dosis inicial recomendada es de 1,2 MU (12 mcg)/kg/día, que se administra como dosis única o en varias dosis.

Neutropenia idiopática o cíclica: la dosis inicial recomendada es de 0,5 MU (5 mcg)/kg/día, que se administra en dosis única o repartida en varias dosis.

Ajuste de la dosis: Neupogen debe administrarse diariamente por inyección subcutánea hasta que el conteo de neutrófilos se establezca por encima de  $1,5 \times 10^9/L$ . Una vez alcanzada la respuesta debe determinarse la dosis mínima efectiva para mantener esta cifra. La administración diaria y prolongada es requerida para mantener un conteo de neutrófilos adecuado. Al cabo de 1 a 2 semanas de tratamiento, la dosis inicial puede reducirse a la mitad o aumentarse al doble, dependiendo de la respuesta del paciente. A partir de entonces, la dosis se puede ajustar en forma individual cada 1 a 2 semanas con el fin de mantener la cifra de neutrófilos entre  $1,5 \times 10^9/L$  y  $10 \times 10^9/L$ . En pacientes con infecciones graves se puede proceder a un aumento más rápido de la dosis. En los ensayos clínicos, el 97% de los pacientes que respondieron al tratamiento presentaron una respuesta completa a dosis  $\leq 24$  mcg/kg/día. En

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



pacientes con neutropenia crónica grave (NCG), no se ha establecido la seguridad a largo plazo de la administración de Neupogen con dosis superiores a 24 mcg/kg/día.

#### Método de administración

En neutropenia congénita, idiopática o cíclica: Neupogen debe ser administrado por inyección subcutánea.

En pacientes con infección por VIH

#### Posología

Para corregir la neutropenia:

La dosis inicial recomendada de Neupogen es 0,1 MU (1 mcg)/kg/día ajustando hasta un máximo de 0,4 MU (4 mcg)/kg/día hasta alcanzar y mantener una cifra normal de neutrófilos ( $CAN > 2,0 \times 10^9/L$ ). En los ensayos clínicos,  $> 90\%$  de los pacientes respondieron a estas dosis, recuperándose de la neutropenia en una mediana de 2 días. En un pequeño número de pacientes ( $< 10\%$ ) se necesitaron dosis de hasta 1,0 MU (10 mcg)/kg/día para corregir la neutropenia.

Para mantener la cifra de neutrófilos dentro de la normalidad:

Una vez corregida la neutropenia, debe determinarse la dosis mínima eficaz necesaria para mantener una cifra normal de neutrófilos. Se recomienda ajustar la dosis inicial a 30 MU (300 mcg)/día a días alternos. En ocasiones puede ser necesario seguir ajustando la dosis de acuerdo con el CAN del paciente, para mantener el número de neutrófilos  $> 2,0 \times 10^9/L$ . En los ensayos clínicos, se requirió la administración de 30 MU (300 mcg)/día de 1 a 7 días por semana para mantener el  $CAN > 2,0 \times 10^9/L$ , siendo la mediana en la frecuencia de administración de 3 días a la semana. Puede ser necesaria una administración prolongada para mantener el  $CAN > 2,0 \times 10^9/L$ .

#### Método de administración

Para la recuperación de la neutropenia o mantener un conteo normal de neutrófilos: Neupogen debe ser administrado por inyección subcutánea.

#### Ancianos

Los estudios clínicos con Neupogen han incluido a un número pequeño de pacientes ancianos, pero no se han realizado estudios especiales en este grupo y por lo tanto no pueden establecerse recomendaciones específicas de posología.

Pacientes con insuficiencia renal

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



Los estudios con Neupogen en pacientes con insuficiencia severa renal o de la función hepática, demuestran un perfil farmacocinético y farmacodinámico similar al observado en individuos normales. El ajuste de dosis no se requiere en estas circunstancias.

Uso pediátrico en la Neutropenia Crónica Grave (NCG) y cáncer

65% de los pacientes estudiados en el programa de ensayos clínicos sobre NCG fueron menores de 18 años. La eficacia del tratamiento fue evidente en este grupo de edad, que incluyó a una mayoría de pacientes con neutropenia congénita. No se observaron diferencias en los perfiles de seguridad de los pacientes pediátricos en tratamiento para NCG.

Los datos procedentes de ensayos clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de Neupogen son similares en adultos y niños tratados con quimioterapia citotóxica.

Las dosis recomendadas en pacientes pediátricos son las mismas que en adultos tratados con quimioterapia citotóxica mielosupresora.

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. 20181208987
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181208987

**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.

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



**La Sala considera que en cuanto a la información de plan de gestión del riesgo, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.**

**3.2.3.4 RECOMBINATE 250UI  
RECOMBINATE 500UI  
RECOMBINATE 1000UI**

Expediente : 20010101  
Radicado : 20181205499  
Fecha : 05/10/2018  
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S  
Fabricante : Baxalta US. Inc.

**Composición:**

Factor antihemofílico VIII recombinante (rAHF) 250UI.  
Factor antihemofílico VIII recombinante (rAHF) 500UI.  
Factor antihemofílico VIII recombinante (rAHF) 1000UI.

**Forma farmacéutica:**  
Polvo liofilizado

**Indicaciones:**

El factor antihemofílico recombinante está indicado en hemofilia tipo A (hemofilia clásica) para la prevención y control de episodios hemorrágicos relacionados con la deficiencia de dicho factor. Indicado en el manejo de pacientes en perioperatorio con hemofilia tipo A. El medicamento puede ser de utilidad terapéutica en pacientes que hayan adquirido inhibidores AHF que no excedan 10 bethesda U/mL. Tratamiento de inmunotolerancia inducida (sigla en inglés ITI).

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a proteínas de ratón, hámster o bovina o a cualquiera de los componentes del producto. Úsese bajo estricta vigilancia médica. Si se producen reacciones alérgicas debe ser suspendido el producto y seguir los procedimientos específicos para la terapia de shock, en caso de que el paciente conozca su tendencia hacia las alergias debe administrarse profilácticamente antihistamínicos y corticosteroides. En los pacientes hemofílicos después de la administración inicial de productos concentrados de factor VIII se debe efectuar la prueba de antígenos contra

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



el factor VIII. En embarazo y lactancia se debe evaluar el balance riesgo / beneficio para su empleo.

Precauciones y advertencias:

Advertencias:

General

La respuesta clínica a RECOMBINATE podría variar. Si no se controla el sangrado con la dosis recomendada, se sugiere medir la concentración de Factor VIII en el plasma y administrar una dosis de RECOMBINATE suficiente para lograr una respuesta clínica satisfactoria.

Si la concentración de Factor VIII en el plasma del paciente no aumenta como se esperaba o no se controla el sangrado después de administrar la dosis esperada, se debe suponer la presencia de inhibidores (anticuerpos neutralizantes) y se deberían realizar pruebas apropiadas.

Anafilaxia y reacciones por hipersensibilidad graves

Se han documentado informes de reacciones por hipersensibilidad de tipo alérgico, como la anafilaxia, con recombinante, las cuales se manifiestan con mareos, prurito, sarpullido, urticaria, rubor, angioedema o hinchazón del rostro, falta de aire, palidez, fiebre alta, náusea, parestesia, hipotensión y pérdida de la conciencia. Si se presentan síntomas, suspenda el uso de recombinante y busque tratamiento de emergencia inmediato. recombinante contiene cantidades diminutas de proteínas de bovino, inmunoglobulina G de ratón (MulgG) y proteínas de hámster (CHO). Los pacientes tratados con este producto podrían desarrollar hipersensibilidad a estas proteínas de mamífero no humanas.

Anticuerpos neutralizantes

Es recomendable que los pacientes tratados con productos de Factor antihemofílico (AHF) sean vigilados estrechamente en cuanto a la formación de inhibidores del Factor VIII mediante observaciones clínicas y pruebas de laboratorio apropiadas. Se ha documentado la formación de inhibidores después de la administración de RECOMBINATE, sobre todo en pacientes no tratados previamente y en pacientes tratados previamente en forma mínima. El riesgo de formación de inhibidores está relacionado con el grado de exposición al Factor VIII, siendo mayor durante los primeros 20 días de exposición, y por otros factores genéticos y ambientales. El riesgo de desarrollo de inhibidores depende de un número de factores relacionados con las características del paciente ( ej. tipo de mutación genética del Factor VIII, historia familiar, etnia), los cuales se cree que representan los factores de riesgo más

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



significativos para la formación de inhibidores .. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad de Factor VIII en el plasma, o si el sangrado no se controla con la dosis esperada, se debería realizar un ensayo que mida la concentración de inhibidores del Factor VIII.

#### Precauciones:

##### Generales

Previamente a la administración de Recombinate [Factor antihemofílico (recombinante)] es fundamental haber identificado el defecto de coagulación como deficiencia de Factor VIII. No se deben esperar beneficios de este producto en el tratamiento de otras deficiencias de la coagulación.

Formación de anticuerpos a la proteína de ratón, de hámster o de bovinos.

Como recombinante contiene cantidades traza de proteínas de ratón (máximo de 0.1 ng/UI de recombinante), proteína de hámster (máximo de 1.5 ng de proteína CHO/UI de recombinante) y proteína de bovino (máximo de 1 ng BSA/UI Recombinate), existe una remota posibilidad de que los pacientes tratados con este producto puedan desarrollar hipersensibilidad a estas proteínas de mamíferos no humanos.

#### Información para pacientes:

Los pacientes y los médicos deben tratar acerca de los riesgos y beneficios de este producto.

Se han observado reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con recombinante. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos tempranos de hipersensibilidad incluyendo urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancia, hipotensión, síntomas de edema laríngeo y anafilaxis. Se debe aconsejar a los pacientes que suspendan de inmediato el uso del producto y que se pongan en contacto con sus médicos en caso de que se produzca alguno de estos síntomas. Adicionalmente, los pacientes deben estar informados que puede ocurrir irritación local cuando se infunde recombinante reconstituido con 5 ml de Agua Estéril para inyección.

#### Pruebas de laboratorio

- Vigile los niveles de actividad de Factor VIII en el plasma mediante el ensayo de coagulación de una etapa, para confirmar que se alcancen y se mantengan las concentraciones adecuadas de Factor VIII cuando estén indicadas clínicamente..

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



- Vigile el desarrollo de inhibidores al Factor VIII. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad de Factor VIII en el plasma o no se controla el sangrado con la dosis esperada de recombinante, realice un ensayo para determinar si está presente un inhibidor del Factor VIII. Use Unidades Bethesda (UB) para titular los inhibidores.
  - Si la concentración de inhibidores es inferior a 10 UB por ml, la administración de más concentrado de recombinante podría neutralizar a los inhibidores y permitir la respuesta hemostática apropiada.
  - Es posible que no se logre la hemostasia adecuada si los títulos de inhibidores están por encima de 10 UB por ml. El título de inhibidores podría aumentar después de la infusión de recombinante como consecuencia de una respuesta de memoria al Factor VIII. En tales pacientes el tratamiento o la prevención de sangrados requiere el uso de tratamientos y agentes terapéuticos alternativos.

#### Carcinogénesis, mutagénesis, efectos sobre la fertilidad

La mutagenicidad de recombinante fue sometida a prueba en dosis que superaban considerablemente las concentraciones plasmáticas in vitro, y en dosis hasta diez veces las dosis clínicas máximas esperadas in vivo. En esta concentración, no causó mutaciones inversas, aberraciones cromosómicas ni aumentos en la formación de micronúcleos en los eritrocitos policromáticos de la médula ósea. No se han realizado estudios con animales para evaluar su potencial carcinogénico.

#### Uso pediátrico:

El uso de recombinante es apropiado en niños de todas las edades, incluyendo recién nacidos. Se han realizado estudios de eficacia y de seguridad en niños tanto previamente tratados (n=23) como no tratados previamente (n=75) (Ver Farmacología clínica y precauciones).

#### Embarazo

Categoría de riesgo en el Embarazo C. No se han realizado estudios de reproducción en animales con recombinante. La seguridad de recombinante para el uso en mujeres embarazadas no ha sido establecida. Se desconoce si recombinante puede causar daño fetal al ser administrado a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva.

Sólo se debe administrar recombinante a una mujer embarazada en casos estrictamente necesarios.

#### Madres lactantes

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



Se desconoce si este medicamento pasa a la leche materna. Puesto que muchos medicamentos pasan a la leche materna, se debe tener precaución al administrar recombinante a madres que dan el pecho. Se recomienda administrar recombinante a madres que dan el pecho solo en casos clínicamente necesarios.

Reacciones adversas:  
Reacciones Adversas:

#### Reacciones Adversas de Ensayos Clínicos

Durante estudios clínicos controlados con RECOMBINATE, 210 sujetos inscritos, los efectos adversos comúnmente reportados fueron escalofríos, enrojecimiento, salpullido y epistaxis.

Clasificación por Sistema de Órganos	Término Médico Preferencial	Número de sujetos	% de sujetos Evaluables*
Desordenes Gastrointestinales	Nausea	1	0.48
Desordenes en General y Condiciones del sitio de Administración	Escalofríos Fatiga Pirexia	3	1.43
		1	0.48
		1	0.48
Infecciones e Infestaciones	Infección de oído	1	0.48
Investigaciones	Test de estimulación acústica anormal	1	0.48
Desordenes de tejido musculoesquelético y conectivo	Dolor de Extremidades	1	0.48
Desordenes del sistema nervioso	Mareos Temblores	1	0.48
		1	0.48
Desordenes respiratorios torácicos y del mediastino	Dolor orofaríngeo	1	0.48
Desordenes de la piel y tejido subcutáneo	Hiperhidrosis Prurito Salpullido Salpullido maculopapular	1	0.48
		1	0.48
		2	0.95
		1	0.48
Desordenes Vasculares	Epistaxis Enrojecimiento Hematoma Hipotensión Palidez Enfriamiento Periférico	1	0.48
		2	0.95
		1	0.48
		1	0.48
		1	0.48
		1	0.48

\* Numero de sujetos evaluables que experimentaron el evento/total de los sujetos evaluables (% relativo a 210, el número total de los sujetos únicos quienes recibieron al menos 1 infusión de RECOMBINATE)

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





t Un sujeto experimentó 11 eventos por epistaxis.

Durante el estudio de los Pacientes Previamente Tratados (PPT), ninguno de los 71 sujetos desarrollo de novo evidencia de inhibidores de Factor VIII. Sin embargo, durante la fase 11/111 del estudio, 1 sujeto con una historia de inhibidores exhibió actividad inhibidora a los 6 meses (0.8 Unidades Bethesda [UB]), la cual se resolvió a los 9 meses. Otro sujeto en este estudio presentó inhibidor de FVIII detectable en la línea base (1.26 UB) y exhibió una respuesta anamnésica a los 6 meses (10.3 UB). Durante un estudio prospectivo de vigilancia farmacológica de sujetos que recibieron lotes de recombinante con niveles moderadamente altos de proteínas de célula de ovario de hámster chino (chinese hamster ovary, cho) ninguno de los 34 sujetos tratados desarrolló inhibidores del factor viii.

Durante el estudio de los pacientes no tratados (pnt), 22 de los 73 sujetos evaluados Desarrollaron inhibidores de factor viii. De estos, en 13 sujetos no se detectaron inhibidores de factor viii al final del estudio.

#### Reacciones adversas post-comercialización

Además de las reacciones adversas encontradas en los estudios clínicos, las reacciones adversas siguientes han sido reportadas en experiencia post comercialización. Estas reacciones adversas están listadas por clasificación por sistemas según el diccionario medico para actividades regulatorias meddra (versión 15.1) y luego por el sistema de codificación de meddra termino preferido en orden de gravedad.

Desordenes de la sangrey sistema linfatico: inhibidores de factor viii

Desordenes cardiacos: taquicardia, cianosis.

Desordenes gastrointestinales: vómitos, dolor abdominal

Desordenes en general y condiciones del sitio de administracion: malestar,

Reacciones en el sitio de inyección, dolor y malestar en el pecho

Desordenes del sistema inmune: reacción anafiláctica, hipersensibilidad

Desordenes del sistema nervioso: perdida de la conciencia, dolor de cabeza, parestesia. Desordenes respiratorios, toracicos y mediastinales: disnea, tos,

Desordenes de la piel y tejido subcutaneo: angioedema, urticaria, eritema.

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



**Interacciones:**

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos

**Vía de administración:**

Intravenosa

**Dosificación y Grupo etario:**

**Dosificación y administración:**

La potencia biológica se determina mediante un ensayo in vitro el cual utiliza un estándar de concentrado de FVIII relacionado con el Estándar Internacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el Factor VIII: Concentrados C y es evaluado mediante la metodología apropiada para asegurar la precisión de los resultados.

El pico esperado in vivo aumenta el nivel expresado en Factor VIII expresado como UI/dL de plasma o en un % (porcentaje) del nivel normal puede calcularse multiplicando la dosis administrada por kg de peso corporal (UI/kg) por dos. Este cálculo se basa en los hallazgos clínicos de Abildgaard et al 4 y está avalado por los datos generados por 419 estudios de farmacocinética clínica con RECOMBINATE realizados en 67 pacientes a lo largo del tiempo. Estos datos farmacocinéticos demostraron un pico de recuperación de un punto por encima del nivel basal previo a la infusión de aproximadamente 2.0 UI/kg de peso corporal.

Ejemplos (asumiendo que el nivel inicial de Factor VIII de los pacientes está en <1%):

1. Una dosis de 1,750 UI RECOMBINATE administrada a un paciente de 70 kg, por ejemplo, 25UI/kg (1750 UI/70kg), debería producir un aumento pico esperado de FVIII posterior a la infusión de  $25 \text{ UI/kg} \times 2 \text{ (UI/dl)/(UI/kg)} = 50 \text{ UI/dl}$  (50% de lo normal).
2. Se necesita un nivel pico del 70% en un niño de 40 kg de peso. En este caso, la dosis adecuada sería de  $70 \text{ UI/dL} / \{ [2 \text{ UI/dL}] / [\text{UI/kg}] \} \cdot 40 \text{ kg} = 1400 \text{ UI}$ .

**Esquema recomendado de dosificación:**

La supervisión del médico en la dosis es requerida. El siguiente esquema de dosificación puede ser usado como una guía.

Hemorragia
------------



Grado de la Hemorragia	Actividad requerida del FVIII posterior a la infusión en la sangre (como un % del normal o UI/dl)	Frecuencia de la infusión
Hemartrosis temprana, episodio de sangrado muscular o episodio de sangrado oral	20-40	Iniciar la infusión cada 12 a 24 horas durante uno a tres días hasta que el episodio de sangrado cese (indicado por el alivio del dolor) o se logre la curación.
Hemartrosis mas extensa, episodio de sangrado muscular o hematoma	30-60	Repetir las infusiones cada 12 a 24 horas durante (por lo general) tres días o más, hasta que cesen el dolor y la incapacidad.
Episodios de sangrado potencialmente fatales (como sangrado intracraneal, episodio de sangrado en garganta o sangrado abdominal severo)	60-100	Repetir las infusiones cada 8 a 24 horas hasta que se resuelva el episodio de sangrado.
<b>Cirugía</b>		
Tipo de operacion		
Cirugía menor, incluyendo extracción dental	60-80	Una infusión simple más terapia con antifibrinolítico oral dentro de una hora es suficiente para aproximadamente el 70% de los casos.
Cirugía mayor	80-100 (pre y post operatorio)	Repetir la infusión cada 8 a 24 horas dependiendo del estado de salud

Si la hemorragia no se controla con la dosis recomendada, el nivel de Factor VIII en el plasma debe ser determinado y una dosis suficiente de RECOMBINATE debe ser administrada para alcanzar una respuesta clínica satisfactoria.

El control minucioso de la terapia de sustitución es especialmente importante en casos de cirugía mayor o hemorragias que sean potencialmente fatales. En presencia de inhibidores de título bajo, podría ser necesario administrar dosis mayores que las recomendadas para los cuidados estándar. Aunque es posible calcular la dosis con

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



los datos proporcionados anteriormente, se recomienda que, siempre que sea posible, se realicen las adecuadas pruebas de laboratorio -incluyendo la actividad del FVIII- con el plasma del paciente en los intervalos apropiados para asegurar que se han logrado los niveles adecuados de Factor VIII y que estos se mantienen. Los pacientes deben ser evaluados por el desarrollo de inhibidores de Factor VIII, si los niveles esperados de actividad del Factor VIII en el plasma no son alcanzados, o si las hemorragias no son controladas con una dosis apropiada.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica / Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión basada en el CCDS Código: CCSI20320130415 Revisado en Nov 2016
- Infomación para prescribir Versión basada en el CCDS Código: CCSI20320130415
- Declaración sucinta Versión basada en el CCDS Código: CCSI20320130415

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

**3.2.3.5 HIBOR 5000 U.I. ®  
HIBOR 7500 U.I. ®  
HIBOR 10000 U.I. ®**

Expediente : 19992122  
Radicado : 20181089479 / 20181113308 / 20181210299  
Fecha : 12/10/2018  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.  
Fabricante : Rovi Contract Manufacturing, S.L

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



**Composición:**

- Cada Jeringa Prellenada por 0.2mL contiene 5000 UI de Bemiparina Sódica
- Cada Jeringa Prellenada por 0.2mL contiene 7500 UI de Bemiparina Sódica
- Cada Jeringa Prellenada por 0.2mL contiene 10000 UI de Bemiparina Sódica

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable

**Indicaciones:**

Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida, con o sin embolismo pulmonar

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a bemiparina sódica, heparina, sustancias de origen porcino o a alguno de los excipientes.

Antecedentes o sospecha de trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente (TIH).

Hemorragia activa o incremento del riesgo de sangrado debido a alteraciones de la hemostasia.

Trastorno grave de la función hepática o pancreática.

Daños o intervenciones quirúrgicas en el sistema nervioso central, ojos y oídos que hayan tenido lugar en los últimos 2 meses.

Coagulación Intravascular Diseminada (CID) atribuible a una trombocitopenia inducida por heparina. Endocarditis bacteriana aguda y endocarditis lenta.

Lesiones orgánicas susceptibles de sangrar (ej.: úlcera péptica activa, accidente cerebrovascular hemorrágico, aneurismas o neoplasias cerebrales).

En pacientes que reciban heparina con fines de tratamiento y no de profilaxis, está contraindicada la utilización de anestesia regional en las intervenciones quirúrgicas programadas.

**Precauciones y advertencias:**

No administrar por vía intramuscular.

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



Debido al riesgo de hematoma durante la administración de bemiparina, debería evitarse la inyección intramuscular de otros agentes.

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $< 30$  ml/min) puede verse afectada la farmacocinética de bemiparina. Se recomienda un control clínico regular en esta población especialmente si se le administran dosis terapéuticas. Tras la valoración individual del riesgo trombótico y hemorrágico, podría ser necesario un ajuste de dosis. En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina 30-80 ml/min) no se requiere ajuste de dosis aunque se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso (ver secciones 4.2 Posología y forma de administración y 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

Se recomienda tener precaución en los casos de insuficiencia hepática, hipertensión arterial no controlada, antecedentes de úlcera gastroduodenal, trombocitopenia, nefrolitiasis y/o uretrolitiasis, enfermedad vascular de coroides y retina, o cualquier otra lesión orgánica susceptible de sangrar, o en pacientes sometidos a anestesia espinal o epidural y/o punción lumbar.

Bemiparina, al igual que otras HBPM, puede suprimir la secreción suprarrenal de la aldosterona ocasionando una hiperpotasemia, especialmente en pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, antecedentes de acidosis metabólica, niveles elevados de potasio en plasma o aquellos que estén recibiendo fármacos ahorradores de potasio. El riesgo de hiperpotasemia parece aumentar con la duración de la terapia pero es normalmente reversible (ver sección 4.8). Deben medirse los electrolitos séricos en pacientes de riesgo antes de comenzar la terapia con bemiparina y controlarlos regularmente a partir de ese momento especialmente si el tratamiento se prolonga más de 7 días.

Se han comunicado casos de trombocitopenia transitoria leve (tipo I) al inicio del tratamiento con heparina con recuento de plaquetas entre 100.000/mm<sup>3</sup> y 150.000/mm<sup>3</sup> debido a una activación plaquetaria temporal (ver sección 4.8). Por regla general no se producen complicaciones y el tratamiento puede continuar.

En raras ocasiones se han observado casos de trombocitopenia grave mediada por anticuerpos (tipo II) con recuentos de plaquetas claramente inferiores a 100.000/mm<sup>3</sup> (ver sección 4.8). Estos efectos suelen aparecer entre el 5° y el 21° día de tratamiento, aunque pueden manifestarse mucho antes si hay antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina.

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



Por ello, antes de comenzar la administración de bemiparina, se recomienda efectuar un recuento de plaquetas en el primer día de tratamiento y posteriormente de forma regular cada 3 o 4 días, y al final del tratamiento. En la práctica, el tratamiento deberá interrumpirse de forma inmediata y se iniciará una terapia alternativa, si se observa una reducción significativa de las plaquetas (30-50%) asociada con resultados positivos o desconocidos del test in-vitro de anticuerpos plaquetarios en presencia de bemiparina, otras HBPM y/o heparinas.

Se han descrito con bemiparina, al igual que con otras heparinas, algunos casos de necrosis cutánea, precedida, a veces, por púrpura o lesiones eritematosas dolorosas (ver sección 4.8). En tales casos se aconseja suspender inmediatamente el tratamiento.

En pacientes sometidos a anestesia epidural o espinal o a punción lumbar, la administración de heparina con fines profilácticos se ha asociado muy raramente a la aparición de hematomas epidurales o espinales, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente (ver sección 4.8). Este riesgo se incrementa por el uso de catéteres epidurales o espinales para anestesia, la administración concomitante de medicamentos con acción sobre la coagulación como antiinflamatorios no esteroideos (AINES), antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes (ver sección 4.5), y por las punciones traumáticas o repetidas.

A la hora de decidir el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la administración de heparina a dosis profilácticas y la inserción o retirada de un catéter espinal o epidural, deben tenerse en cuenta las características del paciente y del producto. La siguiente dosis de bemiparina deberá ser administrada al menos 4 horas después de la extracción del catéter. La siguiente dosis deberá retrasarse hasta que la intervención quirúrgica haya finalizado. Si el paciente recibiera dosis de tratamiento de bemiparina sódica (115 UI/Kg una vez al día) sería necesario aumentar el tiempo de espera (24 horas).

Si bajo criterio médico se decide administrar tratamiento anticoagulante durante un procedimiento anestésico espinal o epidural debe extremarse la vigilancia del paciente y realizar controles frecuentes, para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico, como dolor de espalda, déficit sensorial y motor (entumecimiento y debilidad de extremidades inferiores) y trastornos funcionales del intestino o vejiga. El personal de enfermería debe ser entrenado para detectar tales signos y síntomas. Así mismo, se advertirá a los pacientes de que informen

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



inmediatamente al médico o personal de enfermería si experimentan cualquiera de los síntomas antes descritos.

Si se sospecha la aparición de algún signo o síntoma sugestivo de hematoma espinal o epidural, deben realizarse las pruebas diagnósticas con carácter de urgencia e iniciar un tratamiento urgente, incluyendo la descompresión medular.

Reacciones adversas:

La reacción adversa más frecuente es hematoma y/o equimosis en el lugar de la inyección, que ocurre aproximadamente en el 15% de los pacientes que reciben HIBOR.

La aparición de osteoporosis se ha asociado con tratamientos a largo plazo con heparinas.

Las reacciones adversas se indican por clasificación de órganos y sistemas y frecuencia:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

La frecuencia de reacciones adversas comunicadas con bemiparina es similar a las comunicadas con otras HBPMs y se cita a continuación.

Clasificación por órganos y sistemas	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 $< 1/1.000$ )	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Complicaciones hemorrágicas (piel, mucosas, heridas, tracto gastrointestinal y urogenital)	Trombocitopenia transitoria leve (tipo I) (ver sección 4.4)	Trombocitopenia grave (tipo II) (ver sección 4.4)	

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





Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones alérgicas cutáneas (urticaria, prurito).	Reacciones anafilácticas (nauseas, vómitos, fiebre, disnea, broncoespasmo, edema de glotis, hipotensión)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					Hiperpotasemia (ver sección 4.4)
Trastornos hepato biliares		Elevación moderada y transitoria de los niveles de transaminasas (Aspartato aminotransferasa: AST, Alanino aminotransferasa: ALT) y gamma-glutamilo			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Necrosis cutánea en el lugar de la inyección (ver sección 4.4)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Equimosis, hematoma, y dolor en el lugar de la inyección			Hematomas espinales y epidurales tras anestesia epidural o espinal y punción lumbar. Estos hematomas han causado diferentes grados de déficit neurológico, incluyendo	

**Interacciones:**

No se han realizado estudios de interacciones de bemiparina sódica con otros fármacos, por lo que la información de este apartado se deriva de los datos disponibles para otras heparinas de bajo peso molecular.

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



No se recomienda la administración concomitante de bemiparina con los siguientes fármacos:

Antagonistas de la vitamina K, salvo en la fase aguda del tratamiento de pacientes con enfermedad trombovenosa.

Otros anticoagulantes, ácido acetilsalicílico, otros salicilatos y antiinflamatorios no esteroideos, ticlopidina, clopidogrel y otros agentes antiagregantes plaquetarios, glucocorticoides sistémicos y dextrano.

Todos estos fármacos potencian el efecto farmacológico de bemiparina, ya que interfieren con los mecanismos de la coagulación y/o la función plaquetar, con el consiguiente incremento del riesgo de sangrado. Cuando sea imprescindible dicha asociación, deberá realizarse un cuidadoso control analítico y clínico.

Los fármacos que incrementan la concentración de potasio sérico sólo se deberían tomar bajo supervisión médica especial.

La interacción de la heparina con la nitroglicerina intravenosa (que puede resultar en un descenso de su eficacia), no debe descartarse en el caso de la bemiparina.

Vía de administración:  
Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Advertencia: las diferentes heparinas de bajo peso molecular no son necesariamente equivalentes. En consecuencia, se debe respetar la dosificación y el modo de empleo específico de cada uno de estos medicamentos.

Posología

Adultos

Tratamiento de la trombosis venosa profunda:

Hibor debe administrarse a la dosis fija curativa de 115 ui anti-xa/kg peso/día, por vía subcutánea, durante  $7 \pm 2$  días como norma general. Esta pauta corresponde, aproximadamente, según el peso corporal, a los rangos: <50 kg, 0,2 ml (5.000 ui anti-xa); 50-70 kg, 0,3 ml (7.500 ui anti-xa), 70-100 kg, 0,4 ml (10.000 ui anti-xa) y 100-120 kg, 0,5 ml (12.500 ui anti-xa). En pacientes de > 120 kg de peso, la dosis a administrar

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



debe ajustarse al peso, a razón de 115 ui anti-xa/kg/día, considerando la concentración de 25.000 ui/ml.

Salvo contraindicación se iniciará tratamiento anticoagulante oral entre los días 3-5 después de comenzar la administración de hibor, en dosis ajustadas para mantener el inr de 2 a 3 sobre el valor control. La administración de bemiparina puede interrumpirse una vez alcanzado el citado valor de inr. La anticoagulación oral debería continuarse durante un mínimo de 3 meses.

En pacientes con trombosis venosa profunda y factores de riesgo transitorios, como alternativa terapéutica a la administración de anticoagulantes orales o en casos de contraindicación de su uso, se podrá administrar hibor a la dosis fija de 3.500 ui una vez al día hasta un máximo de tres meses.

#### Población pediátrica

Hibor no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

#### Ancianos

No se requiere ajuste de dosis, a menos que la función renal esté alterada (ver secciones: 4.2 posología y forma de administración, insuficiencia renal; 4.4 advertencias y precauciones especiales de empleo; 5.2 propiedades farmacocinéticas).

#### Insuficiencia renal

- Insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina 30-80 ml/min): no es necesario ajustar la dosis. Sin embargo, se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min): la farmacocinética de bemiparina puede verse afectada. Después de una cuidadosa valoración del riesgo de hemorragias y trombosis en pacientes con insuficiencia renal grave (especialmente si presentan embolismo pulmonar), puede ser necesario ajustar la dosis. De acuerdo a los datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal grave se recomienda ajustar la dosis al 75% (aproximadamente 85 ui anti-xa/kg una vez al día) para el tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida, durante la fase aguda. Se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso. Debe considerarse realizar una

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



medida de los niveles anti-xa sobre las 4 horas de la administración de una dosis.

Insuficiencia hepática

No hay datos suficientes para recomendar un ajuste de la dosis de bemiparina en este grupo de pacientes.

Forma de administración

Técnica de la inyección subcutánea:

No frote la piel donde se ha puesto la inyección. Esto ayudará a evitar que salgan moratones.

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. 2018009543 emitido mediante Acta No. 08 de 2018, numeral 3.2.3.2 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos con el fin de para la renovación de Registro Sanitarios de los productos de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión Abril 2018
- Información para prescribir Versión 12/2015

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado respondió satisfactoriamente los requerimientos del Acta No. 08 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio de los productos de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:**

- Cada Jeringa Prellenada por 0.2mL contiene 5000 UI de Bemiparina Sódica

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



- Cada Jeringa Prellenada por 0.2mL contiene 7500 UI de Bemiparina Sódica
- Cada Jeringa Prellenada por 0.2mL contiene 10000 UI de Bemiparina Sódica

**Forma farmacéutica: Solución inyectable**

**Indicaciones:**

**Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida, con o sin embolismo pulmonar**

**Contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad a bemiparina sódica, heparina, sustancias de origen porcino o a alguno de los excipientes.**

**Antecedentes o sospecha de trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente (TIH).**

**Hemorragia activa o incremento del riesgo de sangrado debido a alteraciones de la hemostasia.**

**Trastorno grave de la función hepática o pancreática.**

**Daños o intervenciones quirúrgicas en el sistema nervioso central, ojos y oídos que hayan tenido lugar en los últimos 2 meses.**

**Coagulación Intravascular Diseminada (CID) atribuible a una trombocitopenia inducida por heparina. Endocarditis bacteriana aguda y endocarditis lenta.**

**Lesiones orgánicas susceptibles de sangrar (ej.: úlcera péptica activa, accidente cerebrovascular hemorrágico, aneurismas o neoplasias cerebrales).**

**En pacientes que reciban heparina con fines de tratamiento y no de profilaxis, está contraindicada la utilización de anestesia regional en las intervenciones quirúrgicas programadas.**

**Precauciones y advertencias:**

**No administrar por vía intramuscular.**

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



**Debido al riesgo de hematoma durante la administración de bemiparina, debería evitarse la inyección intramuscular de otros agentes.**

**En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) puede verse afectada la farmacocinética de bemiparina. Se recomienda un control clínico regular en esta población especialmente si se le administran dosis terapéuticas. Tras la valoración individual del riesgo trombotico y hemorrágico, podría ser necesario un ajuste de dosis. En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina 30-80 ml/min) no se requiere ajuste de dosis aunque se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso.**

**Se recomienda tener precaución en los casos de insuficiencia hepática, hipertensión arterial no controlada, antecedentes de úlcera gastroduodenal, trombocitopenia, nefrolitiasis y/o uretrolitiasis, enfermedad vascular de coroides y retina, o cualquier otra lesión orgánica susceptible de sangrar, o en pacientes sometidos a anestesia espinal o epidural y/o punción lumbar.**

**Bemiparina, al igual que otras HBPM, puede suprimir la secreción suprarrenal de la aldosterona ocasionando una hiperpotasemia, especialmente en pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, antecedentes de acidosis metabólica, niveles elevados de potasio en plasma o aquellos que estén recibiendo fármacos ahorradores de potasio. El riesgo de hiperpotasemia parece aumentar con la duración de la terapia pero es normalmente reversible. Deben medirse los electrolitos séricos en pacientes de riesgo antes de comenzar la terapia con bemiparina y controlarlos regularmente a partir de ese momento especialmente si el tratamiento se prolonga más de 7 días.**

**Se han comunicado casos de trombocitopenia transitoria leve (tipo I) al inicio del tratamiento con heparina con recuento de plaquetas entre 100.000/mm<sup>3</sup> y 150.000/mm<sup>3</sup> debido a una activación plaquetaria temporal. Por regla general no se producen complicaciones y el tratamiento puede continuar.**

**En raras ocasiones se han observado casos de trombocitopenia grave mediada por anticuerpos (tipo II) con recuentos de plaquetas claramente inferiores a 100.000/ mm<sup>3</sup>. Estos efectos suelen aparecer entre el 5° y el 21° día de tratamiento, aunque pueden manifestarse mucho antes si hay antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina.**

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



Por ello, antes de comenzar la administración de bemparina, se recomienda efectuar un recuento de plaquetas en el primer día de tratamiento y posteriormente de forma regular cada 3 o 4 días, y al final del tratamiento. En la práctica, el tratamiento deberá interrumpirse de forma inmediata y se iniciará una terapia alternativa, si se observa una reducción significativa de las plaquetas (30-50%) asociada con resultados positivos o desconocidos del test in-vitro de anticuerpos plaquetarios en presencia de bemparina, otras HBPM y/o heparinas.

Se han descrito con bemparina, al igual que con otras heparinas, algunos casos de necrosis cutánea, precedida, a veces, por púrpura o lesiones eritematosas dolorosas. En tales casos se aconseja suspender inmediatamente el tratamiento.

En pacientes sometidos a anestesia epidural o espinal o a punción lumbar, la administración de heparina con fines profilácticos se ha asociado muy raramente a la aparición de hematomas epidurales o espinales, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente. Este riesgo se incrementa por el uso de catéteres epidurales o espinales para anestesia, la administración concomitante de medicamentos con acción sobre la coagulación como antiinflamatorios no esteroideos (AINES), antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, y por las punciones traumáticas o repetidas.

A la hora de decidir el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la administración de heparina a dosis profilácticas y la inserción o retirada de un catéter espinal o epidural, deben tenerse en cuenta las características del paciente y del producto. La siguiente dosis de bemparina deberá ser administrada al menos 4 horas después de la extracción del catéter. La siguiente dosis deberá retrasarse hasta que la intervención quirúrgica haya finalizado. Si el paciente recibiera dosis de tratamiento de bemparina sódica (115 UI/Kg una vez al día) sería necesario aumentar el tiempo de espera (24 horas).

Si bajo criterio médico se decide administrar tratamiento anticoagulante durante un procedimiento anestésico espinal o epidural debe extremarse la vigilancia del paciente y realizar controles frecuentes, para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico, como dolor de espalda, déficit sensorial y motor (entumecimiento y debilidad de extremidades inferiores) y trastornos funcionales del intestino o vejiga. El personal de enfermería debe ser

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



entrenado para detectar tales signos y síntomas. Así mismo, se advertirá a los pacientes de que informen inmediatamente al médico o personal de enfermería si experimentan cualquiera de los síntomas antes descritos.

Si se sospecha la aparición de algún signo o síntoma sugestivo de hematoma espinal o epidural, deben realizarse las pruebas diagnósticas con carácter de urgencia e iniciar un tratamiento urgente, incluyendo la descompresión medular.

**Reacciones adversas:**

La reacción adversa más frecuente es hematoma y/o equimosis en el lugar de la inyección, que ocurre aproximadamente en el 15% de los pacientes que reciben HIBOR.

La aparición de osteoporosis se ha asociado con tratamientos a largo plazo con heparinas.

Las reacciones adversas se indican por clasificación de órganos y sistemas y frecuencia:

- **Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )**
- **Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )**
- **Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )**
- **Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )**
- **Muy raras ( $< 1/10.000$ )**
- **Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).**

La frecuencia de reacciones adversas comunicadas con bemparina es similar a las comunicadas con otras HBPMs y se cita a continuación.

Clasificación por órganos y sistemas	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 $< 1/1.000$ )	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
--------------------------------------	--------------------------------	--	--	---	---





Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Complicaciones hemorrágicas (piel, mucosas, heridas, tracto gastrointestinal y urogenital)	Trombocitopenia transitoria leve (tipo I)	Trombocitopenia grave (tipo II)	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones alérgicas cutáneas (urticaria, prurito).	Reacciones anafilácticas (nauseas, vómitos, fiebre, disnea, broncoespasmo, edema de glotis, hipotensión)	
Trastornos del metabolismo					Hiperpotasemia
Trastornos hepato biliares		Elevación moderada y transitoria de los niveles de transaminasas (Aspartato aminotransferasa: AST, Alanino aminotransferasa: ALT) y gamma-glutamilo			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Necrosis cutánea en el lugar de la inyección	

Acta No. 19 de 2018 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	Equimosis, hematoma, y dolor en el lugar de la inyección			Hematomas espinales y epidurales tras anestesia epidural o espinal y punción lumbar. Estos hematomas han causado diferentes grados de déficit neurológico, incluyendo parálisis prolongada o permanente	
---	--	--	--	---	--

**Interacciones:**

No se han realizado estudios de interacciones de bemiparina sódica con otros fármacos, por lo que la información de este apartado se deriva de los datos disponibles para otras heparinas de bajo peso molecular.

No se recomienda la administración concomitante de bemiparina con los siguientes fármacos:

Antagonistas de la vitamina K, salvo en la fase aguda del tratamiento de pacientes con enfermedad trombovenosa.

Otros anticoagulantes, ácido acetilsalicílico, otros salicilatos y antiinflamatorios no esteroideos, ticlopidina, clopidogrel y otros agentes antiagregantes plaquetarios, glucocorticoides sistémicos y dextrano.

Todos estos fármacos potencian el efecto farmacológico de bemiparina, ya que interfieren con los mecanismos de la coagulación y/o la función plaquetar, con el consiguiente incremento del riesgo de sangrado. Cuando sea imprescindible dicha asociación, deberá realizarse un cuidadoso control analítico y clínico.

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



**Los fármacos que incrementan la concentración de potasio sérico sólo se deberían tomar bajo supervisión médica especial.**

**La interacción de la heparina con la nitroglicerina intravenosa (que puede resultar en un descenso de su eficacia), no debe descartarse en el caso de la bemiparina.**

**Vía de administración:  
Subcutánea**

**Dosificación y Grupo etario:**

**Advertencia: las diferentes heparinas de bajo peso molecular no son necesariamente equivalentes. En consecuencia, se debe respetar la dosificación y el modo de empleo específico de cada uno de estos medicamentos.**

**Posología**

**Adultos**

**Tratamiento de la trombosis venosa profunda:**

**Hibor debe administrarse a la dosis fija curativa de 115 ui anti-xa/kg peso/día, por vía subcutánea, durante  $7 \pm 2$  días como norma general. Esta pauta corresponde, aproximadamente, según el peso corporal, a los rangos: <50 kg, 0,2 ml (5.000 ui anti-xa); 50-70 kg, 0,3 ml (7.500 ui anti-xa), 70-100 kg, 0,4 ml (10.000 ui anti-xa) y 100-120 kg, 0,5 ml (12.500 ui anti-xa). En pacientes de > 120 kg de peso, la dosis a administrar debe ajustarse al peso, a razón de 115 ui anti-xa/kg/día, considerando la concentración de 25.000 ui/ml.**

**Salvo contraindicación se iniciará tratamiento anticoagulante oral entre los días 3-5 después de comenzar la administración de hibor, en dosis ajustadas para mantener el inr de 2 a 3 sobre el valor control. La administración de bemiparina puede interrumpirse una vez alcanzado el citado valor de inr. La anticoagulación oral debería continuarse durante un mínimo de 3 meses.**

**En pacientes con trombosis venosa profunda y factores de riesgo transitorios, como alternativa terapéutica a la administración de anticoagulantes orales o en casos de contraindicación de su uso, se podrá administrar hibor a la dosis fija de 3.500 ui una vez al día hasta un máximo de tres meses.**

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



### **Población pediátrica**

**Hibor no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.**

### **Ancianos**

**No se requiere ajuste de dosis, a menos que la función renal esté alterada.**

### **Insuficiencia renal**

- **Insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina 30-80 ml/min): no es necesario ajustar la dosis. Sin embargo, se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso.**
- **Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min): la farmacocinética de bemparina puede verse afectada. Después de una cuidadosa valoración del riesgo de hemorragias y trombosis en pacientes con insuficiencia renal grave (especialmente si presentan embolismo pulmonar), puede ser necesario ajustar la dosis. De acuerdo a los datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal grave se recomienda ajustar la dosis al 75% (aproximadamente 85 ui anti-xa/kg una vez al día) para el tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida, durante la fase aguda. Se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso. Debe considerarse realizar una medida de los niveles anti-xa sobre las 4 horas de la administración de una dosis.**

### **Insuficiencia hepática**

**No hay datos suficientes para recomendar un ajuste de la dosis de bemparina en este grupo de pacientes.**

### **Forma de administración**

**Técnica de la inyección subcutánea:**

**No frote la piel donde se ha puesto la inyección. Esto ayudará a evitar que salgan moratones.**

### **Condición de venta:**

**Venta con fórmula médica**

**Norma Farmacológica: 17.3.1.0.N10**

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



**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión Abril 2018 y la información para prescribir Versión 12/2015 allegados mediante radicado 20181210299.**

**3.2.3.6 HIBOR® 2500 U.I.  
HIBOR® 3500 U.I.**

Expediente : 19993882  
Radicado : 20181083589 / 20181087056 / 20181210297  
Fecha : 12/10/2018  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.  
Fabricante : Rovi Contract Manufacturing, S.L.

**Composición:**

- Cada jeringa prellenada contiene 2500UI de Bemiparina Sódica
- Cada jeringa prellenada contiene 3500UI de Bemiparina Sódica

**Forma Farmacéutica:** Solución Inyectable

**Indicaciones:**

Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes sometidos a cirugía general y ortopédica.

Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes no quirúrgicos con riesgo elevado o moderado.

Prevención secundaria de la recurrencia de tromboembolismo venoso en pacientes con trombosis venosa profunda y factores de riesgo transitorios.

Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a bemiparina sódica, heparina, sustancias de origen porcino o a alguno de los excipientes.

Antecedentes o sospecha de trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente (TIH).

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



Hemorragia activa o incremento del riesgo de sangrado debido a alteraciones de la hemostasia.

Trastorno grave de la función hepática o pancreática.

Daños o intervenciones quirúrgicas en el sistema nervioso central, ojos y oídos que hayan tenido lugar en los últimos 2 meses.

Coagulación Intravascular Diseminada (CID) atribuible a una trombocitopenia inducida por heparina.

Endocarditis bacteriana aguda y endocarditis lenta.

Lesiones orgánicas susceptibles de sangrar (ej.: úlcera péptica activa, accidente cerebrovascular hemorrágico, aneurismas o neoplasias cerebrales)

Precauciones y advertencias:

No administrar por vía intramuscular.

Debido al riesgo de hematoma durante la administración de bemiparina, debería evitarse la inyección intramuscular de otros agentes.

Cuando se administran dosis de bemiparina 2500 UI en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min) no parece necesario un ajuste de dosis, aunque se debe tener precaución debido a que los datos disponibles son limitados. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) puede verse afectada la farmacocinética de bemiparina. Se recomienda un control clínico regular en esta población.

Cuando se administran dosis de bemiparina 3500 UI en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), la farmacocinética de bemiparina podría verse afectada. Se recomienda un control clínico regular en esta población. Debe realizarse una valoración cuidadosa del riesgo de hemorragias y trombosis en estos pacientes antes de iniciar el tratamiento.

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina 30-80 ml/min) no parece necesario realizar un ajuste de la dosis, aunque se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso.

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



Se recomienda tener precaución en los casos de insuficiencia hepática, hipertensión arterial no controlada, antecedentes de úlcera gastroduodenal, trombocitopenia, nefrolitiasis y/o uretrolitiasis, enfermedad vascular de coroides y retina, o cualquier otra lesión orgánica susceptible de sangrar, o en pacientes sometidos a anestesia espinal o epidural y/o punción lumbar.

Bemiparina, al igual que otras HBPM, puede suprimir la secreción suprarrenal de la aldosterona ocasionando una hiperpotasemia, especialmente en pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, antecedentes de acidosis metabólica, niveles elevados de potasio en plasma o aquellos que estén recibiendo fármacos ahorradores de potasio. El riesgo de hiperpotasemia parece aumentar con la duración de la terapia pero es normalmente reversible. Deben medirse los electrolitos séricos en pacientes de riesgo antes de comenzar la terapia con bemiparina y controlarlos regularmente a partir de ese momento especialmente si el tratamiento se prolonga más de 7 días.

Se han comunicado casos de trombocitopenia transitoria leve (tipo I) al inicio del tratamiento con heparina con recuento de plaquetas entre 100.000/mm<sup>3</sup> y 150.000/mm<sup>3</sup> debido a una activación plaquetaria temporal. Por regla general no se producen complicaciones y el tratamiento puede continuar.

En raras ocasiones se han observado casos de trombocitopenia grave mediada por anticuerpos (tipo II) con recuentos de plaquetas claramente inferiores a 100.000/mm<sup>3</sup>. Estos efectos suelen aparecer entre el 5º y el 21º día de tratamiento, aunque pueden manifestarse mucho antes si hay antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina.

Por ello, antes de comenzar la administración de bemiparina, se recomienda efectuar un recuento de plaquetas en el primer día de tratamiento y posteriormente de forma regular cada 3 ó 4 días, y al final del tratamiento. En la práctica, el tratamiento deberá interrumpirse de forma inmediata y se iniciará una terapia alternativa, si se observa una reducción significativa de las plaquetas (30-50%) asociada con resultados positivos o desconocidos del test in-vitro de anticuerpos plaquetarios en presencia de bemiparina, otras HBPM y/o heparinas.

Se han descrito con bemiparina, al igual que con otras heparinas, algunos casos de necrosis cutánea, precedida, a veces, por púrpura o lesiones eritematosas dolorosas. En tales casos se aconseja suspender inmediatamente el tratamiento.

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



En pacientes sometidos a anestesia epidural o espinal o a punción lumbar, la administración de heparina con fines profilácticos se ha asociado muy raramente a la aparición de hematomas epidurales o espinales, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente. Este riesgo se incrementa por el uso de catéteres epidurales o espinales para anestesia, la administración concomitante de medicamentos con acción sobre la coagulación como antiinflamatorios no esteroideos (AINES), antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, y por las punciones traumáticas o repetidas.

A la hora de decidir el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la administración de heparina a dosis profilácticas y la inserción o retirada de un catéter espinal o epidural, deben tenerse en cuenta las características del paciente y del producto. La siguiente dosis de bempiparina deberá ser administrada al menos 4 horas después de la extracción del catéter. La siguiente dosis deberá retrasarse hasta que la intervención quirúrgica haya finalizado.

Si bajo criterio médico se decide administrar tratamiento anticoagulante durante un procedimiento anestésico espinal o epidural debe extremarse la vigilancia del paciente y realizar controles frecuentes, para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico, como dolor de espalda, déficit sensorial y motor (entumecimiento y debilidad de extremidades inferiores) y trastornos funcionales del intestino o vejiga. El personal de enfermería debe ser entrenado para detectar tales signos y síntomas. Así mismo, se advertirá a los pacientes de que informen inmediatamente al médico o personal de enfermería si experimentan cualquiera de los síntomas antes descritos.

Si se sospecha la aparición de algún signo o síntoma sugestivo de hematoma espinal o epidural, deben realizarse las pruebas diagnósticas con carácter de urgencia e iniciar un tratamiento urgente, incluyendo la descompresión medular.

Reacciones adversas:

La reacción adversa más frecuente es hematoma y/o equimosis en el lugar de la inyección, que ocurre aproximadamente en el 15% de los pacientes que reciben HIBOR.

La aparición de osteoporosis se ha asociado con tratamientos a largo plazo con heparinas.

Las reacciones adversas se indican por clasificación de órganos y sistemas y frecuencia:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

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





- Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

La frecuencia de reacciones adversas comunicadas con bemparina es similar a las comunicadas con otras HBPMs y se cita a continuación.

Clasificación por órganos y sistemas	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 $< 1/1.000$ )	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Complicaciones hemorrágicas (piel, mucosas, heridas, tracto gastrointestinal y urogenital)	Trombocitopenia transitoria leve (tipo I) (ver sección 4.4)	Trombocitopenia grave (tipo II) (ver sección 4.4)	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones alérgicas cutáneas (urticaria, prurito).	Reacciones anafilácticas (nauseas, vómitos, fiebre, disnea, broncoespasmo, edema de glotis, hipotensión, urticaria, prurito)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					Hiperpotasemia (ver sección 4.4)
Trastornos hepatobiliares		Elevación moderada y transitoria de los niveles de transaminasas (Aspartato aminotransferasa: AST, Alanino aminotransferasa:			

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



		ALT) y gamma-glutamil transpeptidasa (GGT)			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Necrosis cutánea en el lugar de la inyección (ver sección 4.4)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Equimosis, hematoma, y dolor en el lugar de la inyección			Hematomas espinales y epidurales tras anestesia epidural o espinal y punción lumbar. Estos hematomas han causado diferentes grados de déficit neurológico, incluyendo parálisis prolongada o permanente (ver sección 4.4)	

**Interacciones:**

No se han realizado estudios de interacciones de bemiparina sódica con otros fármacos, por lo que la información de este apartado se deriva de los datos disponibles para otras heparinas de bajo peso molecular.

No se recomienda la administración concomitante de bemiparina con los siguientes fármacos:

Antagonistas de la vitamina K y otros anticoagulantes, ácido acetilsalicílico, otros salicilatos y antiinflamatorios no esteroideos, ticlopidina, clopidogrel y otros agentes antiagregantes plaquetarios, glucocorticoides sistémicos y dextrano.

Todos estos fármacos potencian el efecto farmacológico de bemiparina, ya que interfieren con los mecanismos de la coagulación y/o la función plaquetar, con el consiguiente incremento del riesgo de sangrado. Cuando sea imprescindible dicha asociación, deberá realizarse un cuidadoso control analítico y clínico.

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



Los fármacos que incrementan la concentración de potasio sérico sólo se deberían tomar bajo supervisión médica especial.

La interacción de la heparina con la nitroglicerina intravenosa (que puede resultar en un descenso de su eficacia), no debe descartarse en el caso de la bemparina.

Vía de administración:  
Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

**ADVERTENCIA:** Las diferentes heparinas de bajo peso molecular no son necesariamente equivalentes. En consecuencia, se debe respetar la dosificación y el modo de empleo específico de cada uno de estos medicamentos.

Posología

Adultos

Cirugía general con riesgo moderado de tromboembolismo venoso:

El día de la intervención, se administrarán 2.500 UI anti-Xa por vía subcutánea (sc), 2 horas antes de la cirugía o 6 horas después. Los días siguientes, se administrarán 2.500 UI anti-Xa vía sc, cada 24 horas.

Cirugía ortopédica con alto riesgo de tromboembolismo venoso:

El día de la intervención, se administrarán 3.500 UI anti-Xa vía sc, 2 horas antes de la cirugía o 6 horas después. Los días siguientes, se administrarán 3.500 UI anti-Xa vía sc, cada 24 horas.

El tratamiento profiláctico debe seguirse según criterio del médico, durante el periodo de riesgo o hasta la completa movilización del paciente. Como norma general, se considera necesario mantener el tratamiento profiláctico al menos durante 7 a 10 días después de la intervención y hasta que el riesgo de tromboembolismo haya disminuido.

Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes no quirúrgicos:

La posología recomendada de bemparina es de 2.500 UI/día o de 3.500 UI/día vía sc, según que el conjunto de factores de riesgo que presente el paciente lo definan como de moderado o de alto riesgo tromboembólico.

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



El tratamiento profiláctico debe continuarse, según criterio del médico, durante el periodo de riesgo o hasta la completa movilización del paciente.

Prevención secundaria de la recurrencia de tromboembolismo venoso en pacientes con trombosis venosa profunda y factores de riesgo transitorios:

En pacientes que hayan recibido tratamiento anticoagulante por una trombosis venosa profunda con o sin embolia pulmonar, como alternativa terapéutica a la administración de anticoagulantes orales o en casos de contraindicación de su uso, se podrá administrar HIBOR a la dosis fija de 3.500 UI/día, hasta un periodo máximo de 3 meses de duración.

Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis:

En los pacientes sometidos a sesiones de hemodiálisis repetidas, de no más de 4 horas de duración y sin riesgo hemorrágico, la prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea se obtiene inyectando una única dosis en forma de bolus en la línea arterial del circuito de diálisis al comienzo de la sesión de diálisis. Para pacientes con peso inferior a 60 kg, la dosis a administrar será de 2.500 UI, mientras que para pesos superiores a 60 kg, la dosis a administrar será de 3.500 UI.

Población pediátrica

HIBOR no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Ancianos

No se requiere ajuste de dosis, a menos que la función renal esté alterada (Ver secciones: 4.2 Posología y forma de administración, Insuficiencia renal; 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo; 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia renal

(Ver secciones 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

- Para dosis diarias de bemiparina 2500 UI en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min): los limitados datos disponibles sugieren que no es necesario un ajuste de la dosis (ver sección 5.2). Se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso. Debe considerarse la medida de los niveles anti-Xa sobre las 4 horas tras la administración de la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave.

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



- Para dosis diarias de bemiparina 3500 UI:
  - o En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina 30-80 ml/min) no se requiere ajuste de dosis. Sin embargo, se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso.
  - o En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) la farmacocinética de bemiparina puede verse afectada. El médico debe evaluar de manera individual el riesgo trombótico y hemorrágico en estos pacientes. En algunos casos, puede ser necesario ajustar la dosis. De acuerdo a los datos farmacocinéticos disponibles limitados se recomienda una reducción de la dosis diaria de hasta 2500 UI s.c. Se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso. Debe considerarse realizar una medida de los niveles anti-Xa sobre las 4 horas de la administración de una dosis.

Insuficiencia hepática: No hay datos suficientes para recomendar un ajuste de la dosis de bemiparina en este grupo de pacientes.

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. 2018009542 emitido mediante Acta No. 08 de 2018, numeral 3.2.3.1 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para continuar con la renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión Abril 2018
- Información para prescribir versión 12/2015

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado respondió satisfactoriamente los requerimientos del Acta No. 08 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que

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



modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:**

- Cada jeringa prellenada contiene 2500UI de Bemiparina Sódica
- Cada jeringa prellenada contiene 3500UI de Bemiparina Sódica

**Forma Farmacéutica: Solución Inyectable**

**Indicaciones:**

Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes sometidos a cirugía general y ortopédica.

Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes no quirúrgicos con riesgo elevado o moderado.

Prevención secundaria de la recurrencia de tromboembolismo venoso en pacientes con trombosis venosa profunda y factores de riesgo transitorios.

Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a bemiparina sódica, heparina, sustancias de origen porcino o a alguno de los excipientes.

Antecedentes o sospecha de trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente (TIH).

Hemorragia activa o incremento del riesgo de sangrado debido a alteraciones de la hemostasia.

Trastorno grave de la función hepática o pancreática.

Daños o intervenciones quirúrgicas en el sistema nervioso central, ojos y oídos que hayan tenido lugar en los últimos 2 meses.

Coagulación Intravascular Diseminada (CID) atribuible a una trombocitopenia inducida por heparina.

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



## **Endocarditis bacteriana aguda y endocarditis lenta.**

**Lesiones orgánicas susceptibles de sangrar (ej.: úlcera péptica activa, accidente cerebrovascular hemorrágico, aneurismas o neoplasias cerebrales)**

### **Precauciones y advertencias:**

**No administrar por vía intramuscular.**

**Debido al riesgo de hematoma durante la administración de bemiparina, debería evitarse la inyección intramuscular de otros agentes.**

**Cuando se administran dosis de bemiparina 2500 UI en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min) no parece necesario un ajuste de dosis, aunque se debe tener precaución debido a que los datos disponibles son limitados. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) puede verse afectada la farmacocinética de bemiparina. Se recomienda un control clínico regular en esta población.**

**Cuando se administran dosis de bemiparina 3500 UI en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), la farmacocinética de bemiparina podría verse afectada. Se recomienda un control clínico regular en esta población. Debe realizarse una valoración cuidadosa del riesgo de hemorragias y trombosis en estos pacientes antes de iniciar el tratamiento.**

**En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina 30-80 ml/min) no parece necesario realizar un ajuste de la dosis, aunque se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso.**

**Se recomienda tener precaución en los casos de insuficiencia hepática, hipertensión arterial no controlada, antecedentes de úlcera gastroduodenal, trombocitopenia, nefrolitiasis y/o uretrolitiasis, enfermedad vascular de coroides y retina, o cualquier otra lesión orgánica susceptible de sangrar, o en pacientes sometidos a anestesia espinal o epidural y/o punción lumbar.**

**Bemiparina, al igual que otras HBPM, puede suprimir la secreción suprarrenal de la aldosterona ocasionando una hiperpotasemia, especialmente en pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, antecedentes de acidosis**

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



metabólica, niveles elevados de potasio en plasma o aquellos que estén recibiendo fármacos ahorradores de potasio. El riesgo de hiperpotasemia parece aumentar con la duración de la terapia pero es normalmente reversible. Deben medirse los electrolitos séricos en pacientes de riesgo antes de comenzar la terapia con bemiparina y controlarlos regularmente a partir de ese momento especialmente si el tratamiento se prolonga más de 7 días.

Se han comunicado casos de trombocitopenia transitoria leve (tipo I) al inicio del tratamiento con heparina con recuento de plaquetas entre 100.000/mm<sup>3</sup> y 150.000/mm<sup>3</sup> debido a una activación plaquetaria temporal. Por regla general no se producen complicaciones y el tratamiento puede continuar.

En raras ocasiones se han observado casos de trombocitopenia grave mediada por anticuerpos (tipo II) con recuentos de plaquetas claramente inferiores a 100.000/ mm<sup>3</sup>. Estos efectos suelen aparecer entre el 5º y el 21º día de tratamiento, aunque pueden manifestarse mucho antes si hay antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina.

Por ello, antes de comenzar la administración de bemiparina, se recomienda efectuar un recuento de plaquetas en el primer día de tratamiento y posteriormente de forma regular cada 3 ó 4 días, y al final del tratamiento. En la práctica, el tratamiento deberá interrumpirse de forma inmediata y se iniciará una terapia alternativa, si se observa una reducción significativa de las plaquetas (30-50%) asociada con resultados positivos o desconocidos del test in-vitro de anticuerpos plaquetarios en presencia de bemiparina, otras HBPM y/o heparinas.

Se han descrito con bemiparina, al igual que con otras heparinas, algunos casos de necrosis cutánea, precedida, a veces, por púrpura o lesiones eritematosas dolorosas. En tales casos se aconseja suspender inmediatamente el tratamiento.

En pacientes sometidos a anestesia epidural o espinal o a punción lumbar, la administración de heparina con fines profilácticos se ha asociado muy raramente a la aparición de hematomas epidurales o espinales, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente. Este riesgo se incrementa por el uso de catéteres epidurales o espinales para anestesia, la administración concomitante de medicamentos con acción sobre la coagulación como

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





antiinflamatorios no esteroideos (AINES), antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, y por las punciones traumáticas o repetidas.

A la hora de decidir el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la administración de heparina a dosis profilácticas y la inserción o retirada de un catéter espinal o epidural, deben tenerse en cuenta las características del paciente y del producto. La siguiente dosis de bemiparina deberá ser administrada al menos 4 horas después de la extracción del catéter. La siguiente dosis deberá retrasarse hasta que la intervención quirúrgica haya finalizado.

Si bajo criterio médico se decide administrar tratamiento anticoagulante durante un procedimiento anestésico espinal o epidural debe extremarse la vigilancia del paciente y realizar controles frecuentes, para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico, como dolor de espalda, déficit sensorial y motor (entumecimiento y debilidad de extremidades inferiores) y trastornos funcionales del intestino o vejiga. El personal de enfermería debe ser entrenado para detectar tales signos y síntomas. Así mismo, se advertirá a los pacientes de que informen inmediatamente al médico o personal de enfermería si experimentan cualquiera de los síntomas antes descritos.

Si se sospecha la aparición de algún signo o síntoma sugestivo de hematoma espinal o epidural, deben realizarse las pruebas diagnósticas con carácter de urgencia e iniciar un tratamiento urgente, incluyendo la descompresión medular.

#### Reacciones adversas:

La reacción adversa más frecuente es hematoma y/o equimosis en el lugar de la inyección, que ocurre aproximadamente en el 15% de los pacientes que reciben HIBOR.

La aparición de osteoporosis se ha asociado con tratamientos a largo plazo con heparinas.

Las reacciones adversas se indican por clasificación de órganos y sistemas y frecuencia:

- **Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )**
- **Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )**
- **Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )**
- **Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )**
- **Muy raras ( $< 1/10.000$ )**

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



- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

La frecuencia de reacciones adversas comunicadas con bemiparina es similar a las comunicadas con otras HBPMs y se cita a continuación.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Complicaciones hemorrágicas (piel, mucosas, heridas, tracto gastrointestinal y urogenital)	Trombocitopenia transitoria leve (tipo I)	Trombocitopenia grave (tipo II)	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones alérgicas cutáneas (urticaria, prurito).	Reacciones anafilácticas (nauseas, vómitos, fiebre, disnea, broncoespasmo, edema de glotis, hipotensión, urticaria, prurito)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					Hiperpotasemia
Trastornos hepatobiliares		Elevación moderada y transitoria de los niveles de transaminasas (Aspartato aminotransferasa : AST, Alanino aminotransferasa : ALT) y gamma-			

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



		glutamil transpeptidasa (GGT)			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Necrosis cutánea en el lugar de la inyección	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Equimosis, hematoma, y dolor en el lugar de la inyección			Hematomas espinales y epidurales tras anestesia epidural o espinal y punción lumbar. Estos hematomas han causado diferentes grados de déficit neurológico, incluyendo parálisis prolongada o permanente	

**Interacciones:**

No se han realizado estudios de interacciones de bemiparina sódica con otros fármacos, por lo que la información de este apartado se deriva de los datos disponibles para otras heparinas de bajo peso molecular.

No se recomienda la administración concomitante de bemiparina con los siguientes fármacos:

Antagonistas de la vitamina K y otros anticoagulantes, ácido acetilsalicílico, otros salicilatos y antiinflamatorios no esteroideos, ticlopidina, clopidogrel y otros agentes antiagregantes plaquetarios, glucocorticoides sistémicos y dextrano.

Todos estos fármacos potencian el efecto farmacológico de bemiparina, ya que interfieren con los mecanismos de la coagulación y/o la función plaquetar, con el consiguiente incremento del riesgo de sangrado. Cuando sea imprescindible dicha asociación, deberá realizarse un cuidadoso control analítico y clínico.

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



**Los fármacos que incrementan la concentración de potasio sérico sólo se deberían tomar bajo supervisión médica especial.**

**La interacción de la heparina con la nitroglicerina intravenosa (que puede resultar en un descenso de su eficacia), no debe descartarse en el caso de la bemiparina.**

**Vía de administración:  
Subcutánea**

**Dosificación y Grupo etario:**

**ADVERTENCIA:** Las diferentes heparinas de bajo peso molecular no son necesariamente equivalentes. En consecuencia, se debe respetar la dosificación y el modo de empleo específico de cada uno de estos medicamentos.

**Posología**

**Adultos**

**Cirugía general con riesgo moderado de tromboembolismo venoso:**

**El día de la intervención, se administrarán 2.500 UI anti-Xa por vía subcutánea (sc), 2 horas antes de la cirugía o 6 horas después. Los días siguientes, se administrarán 2.500 UI anti-Xa vía sc, cada 24 horas.**

**Cirugía ortopédica con alto riesgo de tromboembolismo venoso:**

**El día de la intervención, se administrarán 3.500 UI anti-Xa vía sc, 2 horas antes de la cirugía o 6 horas después. Los días siguientes, se administrarán 3.500 UI anti-Xa vía sc, cada 24 horas.**

**El tratamiento profiláctico debe seguirse según criterio del médico, durante el periodo de riesgo o hasta la completa movilización del paciente. Como norma general, se considera necesario mantener el tratamiento profiláctico al menos durante 7 a 10 días después de la intervención y hasta que el riesgo de tromboembolismo haya disminuido.**

**Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes no quirúrgicos:**

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



La posología recomendada de bemparina es de 2.500 UI/día o de 3.500 UI/día vía sc, según que el conjunto de factores de riesgo que presente el paciente lo definan como de moderado o de alto riesgo tromboembólico.

El tratamiento profiláctico debe continuarse, según criterio del médico, durante el periodo de riesgo o hasta la completa movilización del paciente.

**Prevención secundaria de la recurrencia de tromboembolismo venoso en pacientes con trombosis venosa profunda y factores de riesgo transitorios:**

En pacientes que hayan recibido tratamiento anticoagulante por una trombosis venosa profunda con o sin embolia pulmonar, como alternativa terapéutica a la administración de anticoagulantes orales o en casos de contraindicación de su uso, se podrá administrar HIBOR a la dosis fija de 3.500 UI/día, hasta un periodo máximo de 3 meses de duración.

**Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis:**

En los pacientes sometidos a sesiones de hemodiálisis repetidas, de no más de 4 horas de duración y sin riesgo hemorrágico, la prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea se obtiene inyectando una única dosis en forma de bolus en la línea arterial del circuito de diálisis al comienzo de la sesión de diálisis. Para pacientes con peso inferior a 60 kg, la dosis a administrar será de 2.500 UI, mientras que para pesos superiores a 60 kg, la dosis a administrar será de 3.500 UI.

**Población pediátrica**

HIBOR no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

**Ancianos**

No se requiere ajuste de dosis, a menos que la función renal esté alterada.

**Insuficiencia renal**

- Para dosis diarias de bemparina 2500 UI en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min): los limitados datos disponibles sugieren que no es necesario un ajuste de la dosis. Se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso. Debe considerarse la medida de los niveles anti-Xa sobre las 4 horas tras la administración de la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave.

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



- **Para dosis diarias de bemiparina 3500 UI:**
  - o En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina 30-80 ml/min) no se requiere ajuste de dosis. Sin embargo, se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso.
  - o En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) la farmacocinética de bemiparina puede verse afectada. El médico debe evaluar de manera individual el riesgo trombótico y hemorrágico en estos pacientes. En algunos casos, puede ser necesario ajustar la dosis. De acuerdo a los datos farmacocinéticos disponibles limitados se recomienda una reducción de la dosis diaria de hasta 2500 UI s.c. Se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso. Debe considerarse realizar una medida de los niveles anti-Xa sobre las 4 horas de la administración de una dosis.

**Insuficiencia hepática:** No hay datos suficientes para recomendar un ajuste de la dosis de bemiparina en este grupo de pacientes.

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

**Norma farmacológica:** 17.3.1.0.N10

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión Abril 2018 y la información para prescribir versión 12/2015 allegados mediante radicado 20181210297.**

<b>3.2.3.7</b>	<b>PUREGON®</b>	<b>300</b>	<b>UI/0,36</b>	<b>ML</b>	<b>SOLUCION</b>	<b>INYECTABLE</b>	<b>EN</b>
	<b>CARTUCHOS</b>						
	<b>PUREGON®</b>	<b>600</b>	<b>UI/0.72</b>	<b>ML</b>	<b>SOLUCION</b>	<b>INYECTABLE</b>	<b>EN</b>
	<b>CARTUCHOS</b>						

Expediente : 19929482  
Radicado : 20181045462 / 20181189470  
Fecha : 17/09/2018  
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

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



Cada cartucho contiene una dosis total neta de 300 UI, 600 UI de actividad de Hormona recombinante folículo Estimulante (FSH) en 0.36, 0.72 mL de solución acuosa. La solución para inyección contiene la sustancia activa folitropina beta, producida por ingeniería genética a partir de la línea celular del ovario de Hámster chino (CHO, por sus siglas en inglés), en una concentración de 833 UI por mL de solución acuosa. Esta concentración corresponde a 83.3 mcg de proteína por mL (bioactividad in vivo específica equivalente aproximadamente a 10.000 UI FSH/mg proteína).

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

En la mujer:

Puregon® está indicado para el tratamiento de la infertilidad femenina en las siguientes situaciones clínicas:

- Anovulación (incluyendo síndrome de ovario poliquístico, (SOPQ)) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.
- Hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de múltiples folículos en programas de reproducción médicamente asistida (por ejemplo fertilización in vitro/transferencia de embriones (FIV/TE), transferencia intrafalopiana de gametos (GIFT) e inyección intra-citoplasmática de Espermatozoides ICSI).

En el hombre:

- Espermatogénesis deficiente debido a hipogonadismo hipogonadotrópico.

Contraindicaciones:

Para hombres y mujeres:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o cualquiera de sus excipientes,

Tumores de ovario, mama, útero, testículos, pituitaria, hipotálamo.

Insuficiencia gonadal primaria.

Adicional para mujeres:

Embarazo

Sangrado vaginal no diagnosticado.

Quistes ováricos o aumento de tamaño de los ovarios, no relacionados con enfermedad de ovario poliquístico (EOPQ).

Fibromas uterinos, incompatibles con el embarazo.

Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo.

Precauciones y advertencias:

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



- PUREGON® puede contener trazas de estreptomicina y/o neomicina. Estos antibióticos pueden producir reacciones de hipersensibilidad en personas susceptibles.
- Antes de iniciar el tratamiento la infertilidad de la pareja debe evaluarse apropiadamente. En particular los pacientes deben ser evaluados sobre la presencia de hipotiroidismo, insuficiencia adrenocortical, hiperprolactinemia y tumores de la pituitaria o hipotálamo y un tratamiento específico apropiado debe ser instituido.

#### En las mujeres

Síndrome de Hiperestimulación ovárica (OHSS, por sus siglas en inglés): Es un evento médico diferente al aumento de tamaño ovárico no complicado. Dolor abdominal, náuseas, diarrea, aumento del tamaño ovárico leve a moderado y quistes ováricos son signos clínicos y síntomas leves y moderados de OHSS. El OHSS severo puede ser riesgoso para la vida. Signos clínicos y síntomas de un OHSS severo son: Quistes ováricos largos, dolor abdominal agudo, ascitis, efusión pleural, hidrotórax, disnea, oliguria, anormalidades hematológicas y aumento de peso. En casos raros, tromboembolismo venoso o arterial puede ocurrir en asociación con OHSS. Anormalidades transitorias de las pruebas de la función hepática, sugerentes de disfunción hepática, con o sin cambios morfológicos en una biopsia del hígado, se han reportado en asociación con el síndrome de hiperestimulación ovárica.

OHSS puede ser causado por administración de Gonadotropina coriónica humana (hcG) y embarazo (hcG endógeno). Un OHSS temprano generalmente ocurre dentro de los 10 días después de la administración de hcG y puede ser asociado con una respuesta ovárica excesiva a la estimulación gonadotrópica. Un OHSS tardío ocurre después de más de 10 días de administración de hcG como una consecuencia de cambios hormonales en el embarazo. Debido al riesgo de desarrollar OHSS, los pacientes deben ser monitoreados por al menos 2 semanas tras la administración de hcG.

Mujeres con factores de riesgo conocido por una alta respuesta ovárica pueden ser especialmente propensas a desarrollar OHSS durante o después del tratamiento con Puregon®. Para mujeres que han recibido el primer ciclo de estimulación ovárica y para quienes los factores de riesgo son parcialmente conocidos se recomienda una observación cercana para detectar signos tempranos y síntomas de OHSS.

Para reducir el riesgo de OHSS, antes del tratamiento se deben realizar evaluaciones de ultrasonido de desarrollo folicular y en intervalos regulares durante el tratamiento. La determinación concurrente de los niveles estradiol séricos puede ser también

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





útiles. En ART hay un riesgo incrementado de OHSS con 18 o más folículos de 11 mm o más en diámetro. Cuando hay 30 o más folículos en total se recomienda retener la administración de hCG.

Dependiendo de la respuesta ovárica, se pueden considerar las siguientes medidas para reducir el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO):

- Detener la estimulación adicional con una gonadotropina durante un máximo de 3 días ('coasting');
- Detener la hCG y suspender el ciclo de tratamiento.
- Administrar una dosis inferior a 10.000 UI de hCG urinario para desencadenar la maduración final del ovocito, por ejemplo, 5.000 UI de hCG urinario o 250 microgramos de rec-hCG (que es equivalente a aproximadamente 6.500 UI de hCG urinario);
- Suspender la transferencia de embriones frescos y criopreservar los embriones;
- Evitar la administración de hCG para apoyar la fase lútea.

Si se desarrolla el SHO, se debe implementar y seguir el manejo estándar y apropiado.

- La torsión ovárica se ha reportado después del tratamiento con gonadotropinas, incluyendo [Marca registrada]. La torsión ovárica se puede asociar con otros factores de riesgo como SHO, embarazo, cirugías abdominales previas, historia previa de torsión ovárica, quistes ováricos previos o actuales y ovarios poliquísticos. El daño en el ovario causado por una reducción en el suministro de sangre se puede limitar gracias a un diagnóstico temprano y a una detorsión inmediata.
- Eventos tromboembólicos, asociados con e independientes del SHO se han reportado después del tratamiento con gonadotropinas, incluyendo [Marca registrada]. La trombosis intravascular, que se puede originar en vasos venosos o arteriales, puede resultar en una reducción en el flujo sanguíneo hacia los órganos vitales o extremidades. En mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos de eventos tromboembólicos, como historia familiar o personal, obesidad severa o trombofilia, el tratamiento con gonadotropinas, incluyendo [Marca registrada], pueden aumentar este riesgo. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropina, incluyendo [Marca registrada], deben ser sopesados frente a los riesgos. Sin embargo, se debe mencionar que el embarazo en sí también conlleva un aumento en el riesgo de trombosis.
- Embarazos y partos múltiples se han reportado en todos los tratamientos con gonadotropina, incluyendo [Marca registrada]. Gestaciones múltiples, especialmente

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



de alto nivel, conllevan a un aumento en el riesgo de desenlaces maternos adversos (complicaciones de embarazo y parto) y perinatales (bajo peso al nacer). Para mujeres anovulatorias en inducción de ovulación, es importante monitorear el desarrollo folicular con ultrasonografía transvaginal para minimizar el riesgo de gestaciones multifetales. La determinación concurrente de los niveles de estradiol séricos también puede ser útil. Se debe informar a los pacientes de los riesgos potenciales de partos múltiples antes de comenzar el tratamiento.

En mujeres que se someten a procedimientos de ART (tecnología de reproducción asistida), el riesgo de embarazos múltiples se relaciona principalmente con el número de embriones transferidos. Cuando se utiliza para la inducción del ciclo ovulatorio, el/los ajuste(s) de la dosis apropiada de FSH debería prevenir el desarrollo de folículos múltiples.

- Mujeres infértiles sometidas a ART tienen un aumento en la incidencia de embarazos ectópicos. Confirmación temprana con ultrasonido de un embarazo intrauterino es por lo tanto importante.
- La incidencia de malformaciones congénitas después de ART puede ser ligeramente más alta después de concepciones espontáneas. Se cree que esta incidencia ligeramente alta está relacionada con las diferencias en las características parentales (por ejemplo, edad de la madre, características del esperma) y la alta incidencia de múltiples gestaciones después de ART. No hay indicaciones que el uso de gonadotropinas durante la ART esté asociada con el aumento de riesgo de malformaciones congénitas.
- Se han presentado reportes de neoplasmas ováricos y del sistema reproductivo, tanto benignos como malignos, en mujeres que se han sometido a múltiples regímenes de tratamiento de infertilidad. No se ha establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta el riesgo de estos tumores en mujeres infértiles.

Condiciones médicas que contraindican el embarazo se deben evaluar antes de iniciar el tratamiento con Puregon®.

En los hombres

Niveles endógenos elevados de la FSH en los hombres son indicativos de una falla testicular primaria. Tales pacientes no responden a la terapia con Puregon® ni a la terapia con la hCG.

Reacciones adversas:

El uso clínico de Puregon® por vía intramuscular o subcutánea, puede llevar a reacciones locales en el sitio de la inyección (3% de todos los pacientes tratados). La

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



mayoría de estas reacciones locales son leves y transitorias. Se han observado no comúnmente reacciones de hipersensibilidad generalizadas (aproximadamente el 2% de todos los pacientes tratados con Puregon®).

#### Tratamiento de las mujeres

En aproximadamente el 4% de las mujeres tratadas con PUREGON® en los estudios clínicos, se han reportado signos y síntomas relacionados con el síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS, por sus siglas en inglés). Los efectos indeseables relacionados con este síndrome incluyen dolor pélvico y/o congestión, dolor abdominal y/o distensión, sensibilidad mamaria y agrandamiento de los ovarios.

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas con Puregon® reportadas en estudios clínicos en mujeres de acuerdo con la clase de órgano/sistema y la frecuencia; común (> 1/100 a < 1/10), poco común (> 1/1000 a < 1/100).

Órgano / Sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema nervioso	Común	▪ Cefalea
Alteraciones gastrointestinales	Común	▪ Distensión abdominal ▪ Dolor abdominal
	No común	▪ Malestar abdominal ▪ Constipación ▪ Diarrea ▪ Náusea
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Común	▪ OHSS ▪ Dolor pélvico
	No común	▪ Molestias en las mamas [1] ▪ Metrorragia ▪ Quistes del ovario ▪ Agrandamiento de los ovarios ▪ Torsión de los ovarios ▪ Agrandamiento del útero ▪ Hemorragia vaginal
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Común	▪ Reacción en el sitio de la inyección [2]
	No común	▪ Reacciones generalizadas de hipersensibilidad [3]
1. Las molestias de las mamas incluyen: sensibilidad, dolor y/o congestión mamaria y dolor del pezón		
2. Las reacciones locales en el sitio de la inyección incluyen: contusión, dolor, enrojecimiento, hinchazón y picazón		
3. Las reacciones generalizadas de hipersensibilidad incluyen: eritema, urticaria, erupción cutánea y prurito.		
OHSS = siglas en inglés del síndrome de hiperestimulación ovárica		

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



Además, se ha reportado embarazo ectópico, aborto espontáneo y gestaciones múltiples. Estos efectos son considerados relacionados con el procedimiento ART o con el embarazo posterior.

En raros casos el tromboembolismo ha sido asociado con el tratamiento con PUREGON® o con el tratamiento con la hCG, como ocurre con otras gonadotropinas.

#### Tratamiento de los hombres

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas observadas con PUREGON® y reportadas en los estudios clínicos en hombres (30 pacientes recibieron dosis del producto), según la clase de órgano/sistema y la frecuencia; común ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ).

Clase de sistema orgánico	Frecuencia [1]	Reacción adversa
Trastornos del sistema nervioso	Común	▪ Cefalea
Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo	Común	▪ Acné ▪ Erupción cutánea
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Común	▪ Quistes en el epidídimo ▪ Ginecomastia
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Común	▪ Induración en el sitio de la inyección
1. Las reacciones adversas reportadas una sola vez son clasificadas como “comunes” debido a que un solo reporte eleva la frecuencia arriba del 1%.		

#### Interacciones:

El uso concomitante de Puregon® y citrato de clomifeno puede aumentar la respuesta folicular. Después de la desensibilización hipofisaria inducida por un análogo de la GnRH, puede ser necesaria una dosis más elevada de Puregon® para lograr una respuesta folicular adecuada.

#### Vía de administración:

Vía intramuscular o subcutánea

#### Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con PUREGON® deberá ser iniciado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los problemas de infertilidad.

La primera inyección debe ser aplicada bajo la supervisión directa del médico.

#### Posología

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



Al usar el inyector PEN se debe tener en cuenta que el PEN es un dispositivo de precisión que libera exactamente la dosis que es fijada. Se demostró que en promedio una cantidad mayor al 18% de FSH es administrada con el PEN en comparación a la jeringa convencional. Esto debe tenerse en cuenta cuando se cambie entre el inyector PEN y una jeringa convencional dentro de un ciclo de tratamiento. Especialmente cuando se hace el cambio de la jeringa al PEN, pequeños ajustes de dosis se requieren para prevenir administraciones de dosis altas.

Dosis en la mujer: Existen grandes variaciones inter e intraindividuales en la respuesta de los ovarios a las gonadotropinas exógenas, lo cual hace imposible establecer un esquema posológico uniforme. Por lo tanto, la dosis deberá ser ajustada individualmente según la respuesta de los ovarios. Esto requiere evaluación ultrasonido en el desarrollo folicular. La determinación concurrente de los niveles de estradiol sérico puede ser también útil.

En estudios clínicos comparativos con Puregon® y FSH urinaria se demostró que PUREGON® es más efectivo que la FSH urinaria en términos de la necesidad de una dosis total más baja y un período de tratamiento más corto para lograr las condiciones pre-ovulatorias. Por lo tanto, se considera apropiado administrar una dosis más baja de PUREGON® que la usada en general para la FSH urinaria, no sólo con el fin de optimizar el desarrollo folicular sino también de minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica no deseada.

La experiencia clínica con Puregon® se basa en hasta tres ciclos de tratamiento en ambas indicaciones. La experiencia global con la FVI indica que, en general, la tasa de éxito del tratamiento se mantiene estable durante los primeros cuatro intentos y a partir de allí disminuye gradualmente.

- Anovulación

Se recomienda un esquema terapéutico secuencial, que se inicia con la administración diaria de 50 UI de Puregon®. La dosis inicial se mantiene durante por lo menos siete días. Si no se observa respuesta ovárica, la dosis diaria puede ser aumentada gradualmente hasta que el crecimiento folicular y/o los niveles plasmáticos de estradiol indiquen una respuesta farmacodinámica adecuada. Un aumento diario del 40-100% en los niveles de estradiol se considera óptimo.

Posteriormente, la dosis diaria se mantiene hasta alcanzar condiciones pre-ovulatorias. Las condiciones pre-ovulatorias se alcanzan cuando existe evidencia ultrasonográfica de un folículo dominante de por lo menos 18 mm de diámetro y/o

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



cuando se logran niveles plasmáticos de estradiol de 300-900 picogramos/mL (1000-3000 pmol/L). Usualmente, 7 a 14 días de tratamiento son suficientes para alcanzar este estado. Luego se interrumpe la administración de Puregon® y se puede inducir la ovulación mediante la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG).

Si la cantidad de folículos que responden es demasiado elevada o los niveles de estradiol aumentan demasiado rápido, es decir más de una duplicación diaria de los niveles de estradiol durante dos o tres días consecutivos, se deberá reducir la dosis diaria. Debido a que los folículos de más de 14 mm pueden producir embarazos, la existencia de varios folículos pre-ovulatorios de más de 14 mm conlleva el riesgo de gestaciones múltiples. En ese caso, no se deberá aplicar hCG y se deberá evitar el embarazo con el fin de prevenir gestaciones múltiples.

- Hiperestimulación ovárica controlada en programas de reproducción asistida  
Se utilizan varios protocolos de estimulación. Se recomienda una dosis inicial de 100-225 UI durante por lo menos los primeros cuatro días. A partir de allí, la dosis puede ser ajustada individualmente, sobre la base de la respuesta ovárica. En los estudios clínicos se demostró que las dosis de mantenimiento de 75 a 375 UI durante seis a doce días son suficientes, si bien puede ser necesario un tratamiento más prolongado.

Puregon® puede ser administrado solo o, para prevenir la luteinización prematura, combinado con un agonista o antagonista de la GnRH (Hormona liberadora de Gonadotropina, por sus siglas en inglés).

Cuando se utilice un agonista de la GnRH, puede ser necesaria una dosis de tratamiento más elevada de Puregon® para lograr una respuesta folicular adecuada.

La respuesta ovárica se monitorea mediante evaluación ultrasonido. Una determinación concurrente de los niveles de estradiol sérico puede ser también útil. Cuando el ultrasonido indica la presencia de por lo menos tres folículos de 16-20 mm, y se observa una buena respuesta de estradiol (niveles plasmáticos de alrededor de 300-400 picogramos/mL (1000-1300 pmol/L) por cada folículo de más de 18 mm de diámetro), la fase final de maduración de los folículos se induce mediante la administración de hCG. La recuperación de los ovocitos se realiza 34-35 horas después.

Dosis en el hombre:

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



PUREGON® deberá ser administrado a una dosis de 450 UI/semana, preferiblemente dividida en 3 dosis de 150 UI, junto con hCG. El tratamiento con Puregon® y hCG deberá continuar por lo menos 3 a 4 meses antes de que pueda esperarse alguna mejoría en la espermatogénesis. Para evaluar la respuesta, se recomienda el análisis del semen 4 a 6 meses después del inicio del tratamiento. Si un paciente no ha respondido después de este período, se puede continuar con el tratamiento combinado; la experiencia clínica actual indica que para lograr la espermatogénesis puede ser necesario el tratamiento durante 18 meses o más.

No se puede usar Puregon® en niños

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018008840 emitido mediante Acta No. 3.2.3.2 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para continuar con la renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181045462
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181045462

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

### 3.2.3.10 HAVRIX 1440 VACUNA

Expediente : 19991775  
Radicado : 20181069599  
Fecha : 11/04/2018  
Interesado : GlaxoSmithKline S.A.  
Fabricante : GlaxoSmithKline Biologicals S.A

Composición: Una dosis (1,0 ml) de Havrix 1440 Adult contiene:  
Virus de la hepatitis A (inactivado) 1,2 1440 unidades ELISA

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



Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

**Indicaciones:**

Havrix está indicado para la inmunización activa frente a la infección por el virus de la hepatitis A (VHA) en personas en riesgo de exposición al VHA.

**Contraindicaciones:**

No se debe administrar Havrix a personas con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna), ni a quienes hayan presentado signos de hipersensibilidad tras una administración anterior de Havrix.

**Precauciones y advertencias:**

Como ocurre con otras vacunas, se debe posponer la administración de Havrix™ en personas con una enfermedad febril grave aguda. Sin embargo, la presencia de una infección leve no es una contraindicación para la vacunación.

Es posible que algunas personas se encuentren en el período de incubación de una infección por hepatitis A en el momento de la vacunación. No se sabe si en estos casos Havrix™ previene la hepatitis A.

En pacientes sometidos a hemodiálisis y en personas con un sistema inmunológico deficiente, puede que no se obtengan títulos de anticuerpos anti-VHA adecuados tras la dosis única de Havrix™. Por tanto, estos pacientes podrán requerir la administración de dosis adicionales de la vacuna.

Como con todas las vacunas inyectables, se debe tener a disposición inmediata el tratamiento médico y supervisión adecuados en el raro caso que se presenten reacciones anafilácticas tras la administración de la vacuna.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta sicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Havrix™ puede administrarse a personas infectadas con el VIH.

La seropositividad contra la hepatitis A no resulta una contraindicación

**Reacciones adversas:**

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





El perfil de seguridad dado a continuación se basa en los datos obtenidos con más de 5300 pacientes.

Las frecuencias por dosis se comunican como:

- Muy frecuentes:  $\geq 10\%$
- Frecuentes:  $\geq 1\%$  y  $< 10\%$
- Poco frecuentes:  $\geq 0,1\%$  y  $< 1\%$
- Raras:  $\geq 0,01\%$  y  $< 0,1\%$
- Muy raras:  $< 0,01\%$

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
<b>Ensayos clínicos</b>		
Infecciones e infestaciones	Poco frecuente	Infecciones de las vías respiratorias superiores, rinitis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Pérdida del apetito
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuente	Irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea
	Frecuente	Somnolencia
	Poco frecuente	Mareos
	Rara	Hipoestesia, paraestesia
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Síntomas gastrointestinales (como diarrea, náuseas, vómitos)
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Poco frecuente	Exantema
	Rara	Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuente	Mialgia, anquilosamiento musculoesquelético
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Muy frecuente	Dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección, fatiga
	Frecuente	Malestar, fiebre ( $\geq 37,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), reacción en el sitio de inyección (como hinchazón o induración)
	Poco frecuente	Síntomas pseudogripales
	Rara	Escalofríos
<b>Datos de poscomercialización</b>		
Trastornos inmunológicos	Anafilaxis, reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilactoides y reacciones similares a la enfermedad del suero	
Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones	
Trastornos vasculares	Vasculitis	

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



La salud  
es de todos

Minsalud

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Edema angioneurótico, urticaria, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia

#### Interacciones:

Dado que Havrix es una vacuna inactivada, es poco probable que su utilización concomitante con otras vacunas inactivadas produzca interferencia con las respuestas inmunes.

Havrix puede administrarse de manera concomitante con cualquiera de las siguientes vacunas: tifoidea, fiebre amarilla, cólera (inyectable), tétano o monovalente y vacunas combinadas compuestas de sarampión, paperas, rubéola y varicela.

La administración concomitante de inmunoglobulinas no perjudica el efecto protector de la vacuna.

Cuando se considere necesaria la administración concomitante de otras vacunas o inmunoglobulinas, los productos deberán aplicarse con jeringas y agujas distintas y en diferentes sitios de inyección.

#### Vía de administración:

Intramuscular

#### Dosificación y Grupo etario:

Posología

#### Vacunación primaria

- Adultos a partir de 19 años y en adelante.

Una dosis única de Havrix™ 1440 Adult (1,0 ml de suspensión) es utilizada para la inmunización primaria.

- Niños y adolescentes a partir de 1 año hasta los 18 años inclusive.

Una dosis única de Havrix™ 720 Junior (0,5 ml de suspensión) es utilizada para la inmunización primaria.

#### Vacunación de refuerzo

Tras la vacunación primaria con Havrix™ 1440 Adult o Havrix™ 720 Junior, se recomienda una dosis de refuerzo a fin de garantizar la protección a largo plazo. Esta

Acta No. 19 de 2018 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](http://www.invima.gov.co)





dosis de refuerzo deberá administrarse en cualquier momento entre los 6 meses y los 5 años, pero preferiblemente entre 6 y 12 meses después de la primera 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. 2018009002 emitido mediante Acta No. 07 de 2018, numeral 3.2.3.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica
- Inseto versión GDS 12/IPI/08 (15/sept/2015)
- Información para prescribir versión GDS 12/IPI/08 (15/sept/2015)

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al Acta No. 07 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:**

**Una dosis (1,0 ml) de Havrix 1440 Adult contiene:**

**Virus de la hepatitis A (inactivado) 1,2      1440 unidades ELISA**

**Forma farmacéutica: Suspensión inyectable**

**Indicaciones:**

**Havrix está indicado para la inmunización activa frente a la infección por el virus de la hepatitis A (VHA) en personas en riesgo de exposición al VHA.**

**Contraindicaciones:**

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



No se debe administrar Havrix a personas con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna), ni a quienes hayan presentado signos de hipersensibilidad tras una administración anterior de Havrix.

**Precauciones y advertencias:**

Como ocurre con otras vacunas, se debe posponer la administración de Havrix™ en personas con una enfermedad febril grave aguda. Sin embargo, la presencia de una infección leve no es una contraindicación para la vacunación. Es posible que algunas personas se encuentren en el período de incubación de una infección por hepatitis A en el momento de la vacunación. No se sabe si en estos casos Havrix™ previene la hepatitis A.

En pacientes sometidos a hemodiálisis y en personas con un sistema inmunológico deficiente, puede que no se obtengan títulos de anticuerpos anti-VHA adecuados tras la dosis única de Havrix™. Por tanto, estos pacientes podrán requerir la administración de dosis adicionales de la vacuna.

Como con todas las vacunas inyectables, se debe tener a disposición inmediata el tratamiento médico y supervisión adecuados en el raro caso que se presenten reacciones anafilácticas tras la administración de la vacuna.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta sicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Havrix™ puede administrarse a personas infectadas con el VIH.

La seropositividad contra la hepatitis A no resulta una contraindicación

**Reacciones adversas:**

El perfil de seguridad dado a continuación se basa en los datos obtenidos con más de 5300 pacientes.

**Las frecuencias por dosis se comunican como:**

Muy frecuentes:  $\geq 10\%$   
Frecuentes:  $\geq 1\%$  y  $< 10\%$   
Poco frecuentes:  $\geq 0,1\%$  y  $< 1\%$   
Raras:  $\geq 0,01\%$  y  $< 0,1\%$

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



**Muy raras: <0,01 %**

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
<b>Ensayos clínicos</b>		
Infecciones e infestaciones	Poco frecuente	Infecciones de las vías respiratorias superiores, rinitis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Pérdida del apetito
Trastornos siquiátricos	Muy frecuente	Irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea
	Frecuente	Somnolencia
	Poco frecuente	Mareos
	Rara	Hipoestesia, paraestesia
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Síntomas gastrointestinales (como diarrea, náuseas, vómitos)
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Poco frecuente	Exantema
	Rara	Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuente	Mialgia, anquilosamiento musculoesquelético
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Muy frecuente	Dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección, fatiga
	Frecuente	Malestar, fiebre ( $\geq 37,5$ °C), reacción en el sitio de inyección (como hinchazón o induración)
	Poco frecuente	Síntomas pseudogripales
	Rara	Escalofríos
<b>Datos de poscomercialización</b>		
Trastornos inmunológicos	Anafilaxis, reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilactoides y reacciones similares a la enfermedad del suero	
Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones	
Trastornos vasculares	Vasculitis	
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Edema angioneurótico, urticaria, eritema multiforme	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	

**Interacciones:**

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



Dado que Havrix es una vacuna inactivada, es poco probable que su utilización concomitante con otras vacunas inactivadas produzca interferencia con las respuestas inmunes.

Havrix puede administrarse de manera concomitante con cualquiera de las siguientes vacunas: tifoidea, fiebre amarilla, cólera (inyectable), tétano o monovalente y vacunas combinadas compuestas de sarampión, paperas, rubéola y varicela.

La administración concomitante de inmunoglobulinas no perjudica el efecto protector de la vacuna.

Cuando se considere necesaria la administración concomitante de otras vacunas o inmunoglobulinas, los productos deberán aplicarse con jeringas y agujas distintas y en diferentes sitios de inyección.

**Vía de administración:**  
Intramuscular

**Dosificación y Grupo etario:**  
Posología

#### **Vacunación primaria**

- Adultos a partir de 19 años y en adelante.

Una dosis única de Havrix™ 1440 Adult (1,0 ml de suspensión) es utilizada para la inmunización primaria.

- Niños y adolescentes a partir de 1 año hasta los 18 años inclusive.

Una dosis única de Havrix™ 720 Junior (0,5 ml de suspensión) es utilizada para la inmunización primaria.

#### **Vacunación de refuerzo**

Tras la vacunación primaria con Havrix™ 1440 Adult o Havrix™ 720 Junior, se recomienda una dosis de refuerzo a fin de garantizar la protección a largo plazo. Esta dosis de refuerzo deberá administrarse en cualquier momento entre los 6 meses y los 5 años, pero preferiblemente entre 6 y 12 meses después de la primera dosis.

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

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



### **Norma farmacológica: 18.1.1.0.N10**

**Así mismo, en cuanto al plan de gestión de riesgos, el interesado debe allegar al grupo de farmacovigilancia junto con la solicitud de registro sanitario análisis de un posible fallo terapéutico.**

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el el inserto versión GDS 12/IPI/08 (15/sept/2015) y la información para prescribir versión GDS 12/IPI/08 (15/sept/2015) para el producto de la referencia**

**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 y allegarlos en la solicitud de renovación de registro sanitario**

#### **3.2.3.11 SURVANTA® 8mL**

Expediente : 44762  
Radicado : 20181088555 / 20181216731  
Fecha : 22/10/2018  
Interesado : AbbVie S.A.S.  
Fabricante : AbbVie Inc.

Composición: Cada Vial por 8mL contiene 200mg de Fosfatidilcolina Disaturada (88 a 124 mg)-Acidos Grasos Libres (11,2 a 28,0 mg)-Triglicéridos (4,0 a 14,0 mg) : Fosfolípidos Totales (25mg/mL)

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

Coadyuvante en la prevención y tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria del neonato prematuro (enfermedad de membrana hialina).

Contraindicaciones:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los componentes.

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



## Advertencias

Beractant está previsto sólo para administración intratraqueal.

Beractant puede afectar rápidamente la oxigenación y el compliance pulmonar. Por consiguiente, su uso debe restringirse al ambiente clínico altamente supervisado donde haya disponibilidad inmediata de clínicos experimentados en intubación, manejo del ventilador y cuidado general del infante prematuro. Los infantes que reciben beractant deben ser controlados frecuentemente a través de mediciones transcutáneas o arteriales del oxígeno sistémico y del dióxido de carbono.

Durante el procedimiento de dosificado, se han reportado episodios transitorios de bradicardia y reducida saturación de oxígeno.

Si ocurre esto, se debe suspender el procedimiento de dosificado e iniciar medidas adecuadas para aliviar la condición. Después de la estabilización del paciente se debe reiniciar el procedimiento de dosificación.

## Precauciones

### Generales

Pueden ocurrir transitoriamente después de la administración estertores y sonidos de respiración húmeda. No es necesaria la succión endotraqueal ni otra acción correctiva, a menos que haya signos bien definidos de obstrucción de las vías aéreas.

Se observó incrementada probabilidad de sepsis hospitalaria post-tratamiento, en los infantes tratados con beractant, en los estudios clínicos controlados (Tabla 3). El riesgo incrementado de sepsis entre los infantes tratados con beractant no estuvo asociado con incrementada mortalidad entre estos infantes. Los organismos desencadenantes fueron similares en los infantes tratados y en los tomados como control. No hubo diferencia significativa entre los grupos en la tasa de infecciones post-tratamiento además de la sepsis.

No se evaluó el uso del beractant en infantes menores de 600 g de peso al nacer o con peso al nacer mayor de 1.750 g, en los estudios controlados. No existe experiencia controlada con el uso del beractant en conjunción con terapias experimentales para el SIR (por ejemplo, alta frecuencia de ventilación u oxigenación extracorpórea de membrana).

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





No se dispone de información sobre los efectos de dosis diferentes a 100 mg de fosfolípidos/Kg, los efectos de más de 4 dosis, los efectos de un dosificado más frecuente de cada 6 horas, ni los efectos de la administración después de las primeras 48 horas de nacidos.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Se administró beractant en dosis hasta de 500 mg de fosfolípidos/Kg/día vía subcutánea, a ratas recién nacidas, por 5 días. Las ratas se reprodujeron normalmente y no hubo efectos adversos observables en sus crías.

Los estudios de mutagenicidad fueron negativos. No se han efectuado estudios de carcinogenicidad con el beractant.

Reacciones adversas:  
Reacciones adversas

Las experiencias adversas reportadas más usualmente estuvieron asociadas con el procedimiento de dosificado.

En los estudios clínicos controlados multidosis, cada dosis del beractant se dividió en 4 cuartos de dosis. Cada cuarto de dosis se instiló a través de un catéter insertado en el tubo endotraqueal, desconectando brevemente la sonda endotraqueal del ventilador. Ocurrió bradicardia transitoria con el 11,9% de las dosis. Se observó desaturación de oxígeno con el 9,8% de las dosis.

Ocurrieron otras reacciones durante el procedimiento de dosificado con menos del 1% de las dosis que incluyeron: reflujo por la sonda endotraqueal, palidez, vasoconstricción, hipotensión, bloqueo de la sonda endotraqueal, hipertensión, hipocapnia, hipercapnia y apnea. No ocurrieron muertes durante el procedimiento de dosificado y todas las reacciones se resolvieron con tratamiento sintomático.

Un estudio clínico comparó el régimen de administración de dividir la dosis en cuartos, como se anotó anteriormente, con la administración de dos mitades de la dosis, con interrupción de la ventilación, como se describió anteriormente y la administración de dos mitades de dosis, acompañada por el paso a través del catéter de una válvula de succión neonatal en la sonda endotraqueal, sin interrumpir la ventilación. Con la primera dosis se observó reflujo por la sonda endotraqueal, que fue significativamente menor en el grupo con el régimen del cuarto de dosis ( $p = 0,007$ ) que en el grupo con

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



ventilación ininterrumpida. Con la primera dosis hubo significativamente menos desaturación de oxígeno en el grupo con ventilación ininterrumpida ( $p = 0,008$ ), que en el otro grupo que recibió dos mitades de la dosis. No hubo diferencias en estos eventos después de la dosis subsecuente y tampoco se observaron diferencias en la frecuencia cardíaca después de algunas dosis (ver los 'Procedimientos de dosificado').

La ocurrencia de enfermedades concomitantes, común en infantes prematuros, se evaluó en los estudios controlados. Las tasas en todos los estudios controlados aparecen en la tabla 3.

Tabla 3:

Todos los estudios controlados			
Evento simultáneo	Beractant (%)	Control (%)	Valor 'p' (*)
▪ Conducto arterioso evidente	46,9	47,1	0,814
▪ Hemorragia intracraneana	48,1	45,2	0,241
▪ Hemorragia intracraneana severa	24,1	23,3	0,693
▪ Fugas pulmonares de aire	10,9	24,7	<0,001
▪ Enfisema pulmonar intersticial	20,2	38,4	<0,001
▪ Enterocolitis necrosante	6,1	5,3	0,427
▪ Apnea	65,4	59,6	0,283
▪ Apnea severa	46,1	42,5	0,114
▪ Sepsis post-tratamiento	20,7	16,1	0,019
▪ Infección post-tratamiento	10,2	9,1	0,345
▪ Hemorragia pulmonar	7,2	5,3	0,166

(\*) Valor 'p' comparando los grupos en los estudios controlados

Cuando se combinaron todos los estudios controlados, no hubo diferencia en la hemorragia intracraneana. No obstante, en uno de los estudios unidos de salvamento y en uno de los estudios multidosis de prevención, la tasa de hemorragia intracraneana fue significativamente más alta en los pacientes con beractant que en los pacientes control (63,3% frente al 30,8%,  $P = 0,001$  y 48,8% frente a 34,2%,  $P = 0,047$ , respectivamente). La tasa en un tratamiento IND, que involucró aproximadamente 8.100 infantes, fue inferior que la observada en los estudios controlados.



En los estudios clínicos controlados, no hubo efecto del beractant sobre los resultados de las pruebas usuales de laboratorio: recuento de leucocitos, valores del sodio, potasio, bilirrubina y creatinina en suero.

Se analizaron más de 4.300 muestras de suero, tomadas antes y después del tratamiento, de aproximadamente 1.500 pacientes, con el inmunoanálisis Western Blot para anticuerpos de las proteínas SP-B y SP-C asociadas al tensioactivo. No se detectaron anticuerpos IgG ni IgM.

Se sabe que ocurren otras complicaciones diferentes en infantes prematuros. Se reportaron las condiciones siguientes en los estudios clínicos controlados. Las tasas de las complicaciones no fueron diferentes en los infantes tratados ni en los controles y ninguna de las complicaciones se atribuyó al beractant.

Reacciones adversas	
SISTEMA CORPORAL	Reacción observada
Sistema respiratorio	▪ Consolidación pulmonar
	▪ Sangre de la sonda endotraqueal
	▪ Deterioro después del destete
	▪ Descompensación respiratoria
	▪ Estenosis subglótica
	▪ Diafragma paralizado
	▪ Insuficiencia respiratoria
SISTEMA cardiovascular	▪ Hipotensión
	▪ Hipertensión
	▪ Taquicardia
	▪ Taquicardia ventricular
	▪ Trombosis aórtica
	▪ Insuficiencia cardíaca
	▪ Paro cardiorrespiratorio
	▪ Aumento del pulso apical
	▪ Circulación fetal persistente
	▪ Embolismo por aire
	▪ Retorno venoso pulmonar anómalo total
▪ Distensión abdominal	

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



Sistema Gastrointestinal	▪ Hemorragia
	▪ Perforaciones intestinales
	▪ Vólvulo (contorsión anormal del intestino)
	▪ Infarto del intestino
	▪ Intolerancia de la alimentación
	▪ Insuficiencia hepática
	▪ Úlcera producida por estrés
SISTEMA Renal	▪ Insuficiencia renal
	▪ Hematuria
Sistema hematológico	▪ Coagulopatía
	▪ Trombocitopenia
	▪ Coagulación intravascular diseminada
Sistema nervioso central	▪ Convulsiones
SISTEMA CORPORAL	Reacción observada
Sistemas endocrino y metabólico	▪ Hemorragia adrenal
	▪ Secreción inadecuada de ADH
	▪ Hiperfosfatemia
Sistema músculo-esquelético	▪ Hernia inguinal
Efectos sistémicos	▪ Fiebre
	▪ Deterioro

Interacciones:

No informa

Vía de administración:

Intratraqueal

Dosificación y Grupo etario:

Posología y modo de administración

Producto destinado sólo para administración intratraqueal.

El beractant debe ser administrado por clínicos o bajo la supervisión de clínicos experimentados en intubación, manejo del ventilador y cuidado general de infantes prematuros.

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



Pueden ocurrir mejorías marcadas en la oxigenación durante los minutos de administración del beractant. Por consiguiente, son esenciales la observación y el control clínico cuidadoso y frecuente de la oxigenación sistémica, para evitar la hiperoxia.

Se recomienda la revisión de los materiales de instrucción audiovisual que describen la posología y los procedimientos de administración, antes de aplicar el beractant. Por requisición están disponibles estos materiales.

### Posología

Cada dosis de beractant corresponde a 100 mg de fosfolípidos/Kg de peso al nacer (4 mL/Kg). La carta de dosificación del Beractant muestra la dosificación total para un rango de peso de los infantes al nacer.

carta de dosificación del beractant			
Peso (gramos)	Dosis total (mL)	Peso (gramos)	Dosis total (mL)
600 - 650	2,6	1301 - 1350	5,4
651 - 700	2,8	1351 - 1400	5,6
701 - 750	3,0	1401 - 1450	5,8
751 - 800	3,2	1451 - 1500	6,0
801 - 850	3,4	1501 - 1550	6,2
851 - 900	3,6	1551 - 1600	6,4
901 - 950	3,8	1601 - 1650	6,6
951 - 1000	4,0	1651 - 1700	6,8
1001 - 1050	4,2	1701 - 1750	7,0
1051 - 1100	4,4	1751 - 1800	7,2
1101 - 1150	4,6	1801 - 1850	7,4
1151 - 1200	4,8	1851 - 1900	7,6
1201 - 1250	5,0	1901 - 1950	7,8
1251 - 1300	5,2	1951 - 2000	8,0

Condición de venta:  
Venta con fórmula médica

Acta No. 19 de 2018 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. 2018009540 emitido mediante Acta No. 03 de 2018, numeral 3.2.3.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CCDS 01101207
- Información para prescribir versión CCDS 01101207

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

### 3.2.3.12. GREEN VIII LYOPHILIZED 250 UI

Expediente : 20028525  
Radicado : 20181089765 / 20181213595  
Fecha : 17/10/2018  
Interesado : Sociedad inversiones farmedicall  
Fabricante : Green Croos Corporation

Composición: Cada vial contiene 250 UI de Factor VIII Antihemofílico

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para inyección

Indicaciones: Tratamiento de la hemofilia A con suministros de factor viii de coagulación de la sangre.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. Adminístrese con precaución durante el embarazo, úsese bajo estricta vigilancia médica. Palpitaciones o cianosis si la infusión es administrada muy rápido. Los pacientes deben observarse cercanamente para signos o síntomas de trombosis intravascular o coagulación por la inyección de una gran cantidad. No use si el precipitado se observa después de la reconstitución y ni en combinación con otras preparaciones. Úsese dentro de una hora de la reconstitución.

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



#### Precauciones y Advertencias:

Green-viii inj., preparado a partir de plasma humano y con base científica actual, el riesgo de virus de infección por virus transmitidos por la sangre u otros patógenos (teóricamente cjd) no puede ser completamente eliminado en consecuencia, se recomiendan las vacunas adecuadas, como la hepatitis a, etc con hemofilia o paciente con inmunodeficiencia y el médico debe controlar regularmente la posibilidad de infección del paciente, además, como el riesgo de transmisión de infección viral no puede ser completamente eliminado debido al hecho de que la materia prima proviene del plasma humano, la explicación debe ser dado al paciente después de una revisión exhaustiva de la necesidad del uso, el uso mínimo debe ser considerado.

#### Precauciones Especiales

- a) pacientes con deficiencia de Iga (este producto puede causar anafilaxia en pacientes con anti-Iga)
- b) pacientes con anemia hemolítica o anemia por pérdida de sangre (la infección por parvovirus humano b19 puede ocurrir. en caso de infección b19, síntomas sistémicos críticos con fiebre y anemia aguda severa puede ocurrir.
- c) pacientes con incompetencia o inmunodeficiencia inmunológica (parvovirus humano b19) infección puede ocurrir. En caso de infección, puede producirse anemia continua).

#### Precauciones Generales

- d) el riesgo de hepatitis A Y B no se puede excluir. Los pacientes deben con enfermedad hepaticadeben ser controlados con un tratamiento adecuado.
- e) pueden aparecer síntomas anafilácticos. En consecuencia, se deben tomar precauciones antes de la próxima administración.
- f) los pacientes deben ser observados de cerca en busca de signos o síntomas de formación de inhibidores de la coagulación administración repetida.
- g) desde green-viii inj. Contiene fibrinógeno en su composición, la densidad del fibrinógeno podría ser extremadamente elevado.
- h) la anemia hemolítica puede ocurrir ocasionalmente cuando se administra a pacientes con tipo sangre A, B o AB
- i) el proceso de fraccionamiento de plasma actual no puede eliminar completamente o inactivar virus (humanos parvovirus b19, etc.). En consecuencia, existe la posibilidad de infección por virus de la administración de este producto. Se deben tomar precauciones especiales después de la administración.

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



- j) aunque se prepara un plan de seguridad para la prevención de la propagación de la infección, el riesgo de la infección no puede descartarse por completo ya que este producto se originó a partir de sangre humana. Esta debe ser explicada a los pacientes.

Reacciones Adversas:

Reacciones de hipersensibilidad, anafilaxia, shock

Interacciones:

Las interacciones con otras drogas no han sido evaluadas

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

- 1) Reconstituir green-viii inj. con agua para inyección 10 ml / 250 UI y 20 ml / 500 UI
- 2) Después de la reconstitución, inyecte 250 - 2,000 UI / 1-tiempo por vía intravenosa o por goteo-infusión.
- 3) La tasa de infusión no debe exceder los 5 ml / min.
- 4) Cada dosis se determina por el peso corporal, la edad y el estado de los pacientes

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: Folio 355-357

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018009544 emitido mediante Acta No. 08 de 2018, numeral 3.2.3.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica
- Inserto allegado bajo radicado No. 20181089765

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, 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. 19 de 2018 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





La salud  
es de todos

Minsalud

### 3.2.3. CONCENTRADO DE FACTOR VII

Expediente : 226838  
Radicado : 20181205484  
Fecha : 05/10/2018  
Interesado : Baxalta Colombia SAS

Composición:  
Cada vial contiene 600IU de Factor VII

Forma farmacéutica:  
Polvo estéril para reconstituir a suspensión inyectable

Indicaciones:

Contraindicaciones:  
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes del producto.  
Alergia conocida a la heparina o antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina.

Precauciones y advertencias:  
Este producto no contiene factor vii activado y no debería emplearse en pacientes hemofílicos con inhibidores. · Se han documentado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, con los productos de factor vii. Asimismo, se han documentado reacciones de hipersensibilidad con factor vii nf. · debe informarse a los pacientes y/o sus cuidadores sobre los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad. Se les debe informar que suspendan inmediatamente el uso del medicamento y se pongan en contacto con su médico en caso de que se produzcan dichos síntomas. · En caso de shock, debe aplicarse los tratamientos médicos habituales para el shock. · Como un concentrado de factor vii derivado del plasma, el producto contiene otras proteínas humanas. · entre las medidas habituales para evitar infecciones por el uso de medicamentos preparados a base de sangre o plasma humano se incluyen la selección de donantes, el análisis de donaciones individuales y mezclas de plasmas para marcadores específicos de infección, así como la inclusión de pasos de fabricación eficaces para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados con sangre o plasma humano no puede excluirse por completo la posibilidad de transmitir agentes

Acta No. 19 de 2018 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](http://www.invima.gov.co)





infecciosos. Esto incluye virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. · Las medidas que se han tomado se consideran eficaces para los virus con cubierta, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC); y para los virus sin cubierta de la hepatitis a (VHA). · es posible que las medidas tomadas tengan un valor limitado frente a virus sin cubierta, como el parvovirus b19. · La infección por parvovirus b19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en individuos con inmunodeficiencia o eritropoyesis aumentada (p.ej., anemia hemolítica). · debería evaluarse la vacunación adecuada (hepatitis a y b) para los pacientes que reciban de forma regular/repetida productos de factor vii derivados de plasma humano. - se recomienda encarecidamente que cada vez que se le administre una dosis de factor VII NF a un paciente, se anote el nombre y el número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo con los lotes utilizados. · existe el riesgo de tromboembolia o coagulación INTRAVASCULAR diseminada cuando los pacientes son tratados con productos que contienen factor vii de la coagulación humana. Se ha documentado trombosis venosa cerebral, trombosis venosa profunda y tromboflebitis con el uso de factor VII NF. · EN los pacientes a quienes se les administre factor VII NF deben supervisarse estrechamente las señales y síntomas de coagulación intravascular diseminada o tromboembolia. · debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, debe realizarse una supervisión especialmente estrecha cuando se administre factor vii de la coagulación humana a pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca coronaria, pacientes con enfermedad hepática, pacientes perioperatorios, neonatos u otros pacientes en riesgo de presentar eventos tromboembólicos o coagulación intravascular diseminada. · En cada una de estas situaciones debe sopesarse el beneficio potencial del tratamiento con factor VII NF frente al riesgo de dichas complicaciones. · El tratamiento de reemplazo con factor vii humano (incluyendo el factor VII NF) puede dar lugar a la formación de anticuerpos circulantes inhibidores del factor vii. En caso de que se produzcan dichos inhibidores, se manifestarán como una respuesta clínica insuficiente. Precauciones: interferencia con pruebas de laboratorio al realizar pruebas de coagulación sensibles a la heparina en pacientes a quienes se les administran dosis elevadas de factor VII NF, debe tenerse en cuenta la heparina administradas con el producto

#### Reacciones adversas:

#### Reacciones adversas de los estudios clínicos

Las siguientes reacciones adversas fueron identificadas en un estudio clínico con 57 pacientes pediátricos y adultos con deficiencia congénita del factor VII a quienes se les administró Concentrado de Factor VII para el control de episodios de sangrado agudos, cubrimiento quirúrgico y para la profilaxis a largo plazo de episodios de

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



sangrado. En el transcurso de dicho estudio se registraron 8234 días de exposición al Concentrado de Factor VII.

Grupo de órganos y sistemas	Término preferido de MedDRA (Versión 16.1)	Frecuencia por paciente <sup>a</sup>	Relación de la frecuencia (Porcentaje)	Frecuencia por día de exposición <sup>b</sup>	Relación de la frecuencia (Porcentaje)
TRASTORNOS VASCULARES	Rubor	Común	1/57 (1,75%)	Rara	1/8234 (0,01%)
TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO	Erupción cutánea	Común	1/57 (1,75%)	Rara	1/8234 (0,01%)
TRASTORNOS GENERALES Y CONDICIONES DEL SITIO DE ADMINISTRACIÓN	Pirexia	Común	1/57 (1,75%)	Rara	1/8234 (0,01%)
	Dolor en el pecho	Común	1/57 (1,75%)	Rara	2/8234 (0,02%)
	Sensación anormal <sup>c</sup>	Común	1/57 (1,75%)	Rara	1/8234 (0,01%)

Leyenda: La frecuencias de los EAM se basan en la siguiente escala: Muy común ( $\geq 1/10$ ); Común ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), Poco común ( $\geq 1/1,000 - < 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10,000 - < 1/1,000$ ), Muy raro ( $< 1/10,000$ )

- a. La frecuencia por paciente está basada en el número de pacientes que sufrió un evento adverso evaluado por un investigador como, al menos, posiblemente relacionado y considerado, al menos, como posiblemente asociado por Baxter Healthcare Corporation
- b. La frecuencia por día de exposición está basada en el número de veces que se produce un evento adverso evaluado por un investigador como, al menos, posiblemente relacionado y considerado, al menos, como posiblemente asociado por Baxter Healthcare Corporation
- c. Sensación anormal incluye el término citado literalmente como “confusión en la cabeza”.

### Reacciones adversas posteriores a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido documentadas en la experiencia posterior a la comercialización, citadas atendiendo al grupo de órganos y sistemas de meddra (versión 16.1), y luego por el término preferido en orden de gravedad, cuando sea viable.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: inhibición\* del factor VII

\* codificado bajo el término preferido de anticuerpo anti factor vii positivo en meddra

Trastornos del sistema inmune: reacción de hipersensibilidad

Trastornos psiquiátricos: estado de confusión, inquietud

Trastornos del sistema nervioso: trombosis venosa cerebral, mareo, disestesia, dolor de cabeza

Trastornos cardiacos: arritmia



Trastornos vasculares: trombosis venosa profunda, tromboflebitis superficial, hipotensión, sofocos

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: broncoespasmo, disnea

Trastornos gastrointestinales: náusea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: molestias en el pecho

Reacciones en esta clase de medicamentos

Las siguientes reacciones adversas han sido documentadas con otros concentrados de factor vii y concentrados de complejo de protrombina que contenían factor vii.

Accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, trombosis arterial, embolia pulmonar, coagulación intravascular diseminada, reacción anafiláctica, urticaria, vómito

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones con el Factor VII

Vía de administración:

Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

- Se recomienda iniciar el tratamiento bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de reemplazo con factores de la coagulación.
- La cantidad que se va a administrar y la frecuencia de la administración se establecerán siempre en función de la eficacia clínica en cada caso individual.
- Las necesidades individuales de dosis solamente pueden identificarse basándose en determinaciones periódicas de los niveles plasmáticos de factor VII y en la supervisión continua del estado clínico del paciente.
- El producto debe administrarse por vía intravenosa. Administrar lentamente la solución (sin superar los 2 mL/min).

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto (CCDS 22920130305) versión Marzo de 2014.

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



- Información para prescripción (CCDS 22920130305) versión Marzo de 2014.
- Declaración sucinta Versión 1 para Colombia de Mayo del 2018

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

### 3.2.3.1      **MAGNION 100U**

Expediente : 20046297  
Radicado : 2017163610 / 20181160000  
Fecha : 10/08/2018  
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S

Composición: Cada vial contiene 100U de Toxina Botulinica Tipo A

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado

Indicaciones: Oftalmología: Blefaroespasmio esencial benigno o asociado a Distonía, estrabismo o distonía focal. Tratamiento de líneas glabellares moderadas y severas. Tratamiento coadyuvante o alternativo en Parálisis cerebral, Espasticidad, Distonías y/o Mioclonias que cursen con fenómenos distónicos.

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los ingredientes de la formulación de Magnion®.

- Pacientes con trastornos neuromusculares o de la unión neuromuscular (por ejemplo, Miastenia Gravis, Lambert-Eaton, Síndrome de Down, Esclerosis lateral amiotrófica). Estas enfermedades pueden ser exacerbadas por la actividad relajante muscular del fármaco.
- Pacientes con desordenes respiratorios severos.  
Embarazo y lactancia.
- Pacientes con infecciones en el sitio de la inyección

Precauciones y advertencias:

Magnion® debe ser administrado por un profesional médico con la debida calificación y experiencia para su uso, siguiendo las dosis y frecuencia de administración recomendadas.

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



**Embarazo:** No se dispone de datos suficientes sobre el uso de la toxina botulínica en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción en animales con toxina botulínica han mostrado que existe toxicidad. Se desconoce el riesgo potencial en humanos, por lo tanto, no se recomienda el uso de Magnion® durante el embarazo.

**Lactancia:** Se desconoce si la toxina botulínica tipo A se excreta en la leche materna, por lo que no se recomienda el uso de Magnion® durante la lactancia.

**Pediatría:** Magnion® ha sido utilizado con éxito durante el tratamiento de la espasticidad asociada a parálisis cerebral en niños desde los 2 a los 10 años de edad. La dosis total administrada y la periodicidad del tratamiento, dependen de la evolución del cuadro clínico y del criterio médico. No se ha demostrado la eficacia y seguridad de la toxina botulínica tipo A en el tratamiento de blefaroespasma y líneas glabellares en menores de 18 años, por lo que no se recomienda el uso de Magnion® en la población adolescente y pediátrica, con este tipo de objetivo terapéutico.

**Geriatría:** Los estudios de Magnion® han sido en poblaciones adultas hasta los 75 años, en donde todos los pacientes independientemente de la edad han recibido la misma dosificación, sin embargo, se recomienda en este grupo de personas la menor dosis efectiva.

**Oftalmología:** En los tejidos blandos del párpado se puede producir equimosis fácilmente. Este efecto se reduce aplicando presión inmediata en el sitio de inyección. Debido a la actividad anticolinérgica de la toxina botulínica tipo A, se deberá tener especial precaución cuando se decida tratar con Magnion® a pacientes con riesgo de Glaucoma de ángulo cerrado. El parpadeo reducido debido a la inyección de toxina botulínica tipo A en el músculo orbicular, puede conducir a lesión corneal. Se debe comprobar cuidadosamente la sensibilidad de la córnea en aquellos ojos que hayan sido operados previamente, para no inyectar en la región del párpado inferior y evitar el ectropión. Se debe verificar y tratar cualquier defecto epitelial en la zona. En presencia de alguno de estos casos, puede ser necesario el uso de gotas protectoras, pomadas, lentes de contacto blandos o el cierre del ojo mediante parches u otros medios.

La toxina botulínica tipo A puede producir posibles efectos de debilidad muscular remota al sitio de inyección. Los síntomas pueden incluir debilidad muscular, disfagia, neumonía por aspiración, trastornos del habla y depresión respiratoria. Estas reacciones pueden ser potencialmente fatales. Los pacientes que presenten alguno

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



de estos síntomas después de la administración de Magnion® deben acudir de inmediato a un centro asistencial y consultar con un médico.

Pacientes con historia de trastornos neurológicos subyacentes, disfagia o aspiración, si requieren ser tratados con Magnion® debe ser bajo extrema precaución por un médico especialista y solo si los beneficios superan los riesgos.

Se han notificado raramente reacciones de hipersensibilidad graves y/o inmediatas que incluyen anafilaxia, enfermedad del suero, urticaria, edema de tejidos blandos y disnea con el uso de toxina botulínica tipo A. Algunas de estas reacciones se han descrito con el uso de toxina botulínica tipo A sola o junto con otros productos asociados a otras reacciones similares. Si se producen tales reacciones tras la aplicación de Magnion® se debe interrumpir el tratamiento e instituir una terapia médica apropiada.

Algunos pacientes tratados con dosis terapéuticas de toxina botulínica tipo A pueden experimentar debilidad muscular exagerada. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes, presentan un riesgo mayor de sufrir este tipo de reacciones adversas.

Se debe tener extrema precaución en la administración de Magnion® en pacientes con neuropatías motoras periféricas (esclerosis lateral amiotrófica) o en pacientes con trastornos de la transmisión neuromuscular (Miastenia Gravis, Eaton-Labert), ya que este tipo de personas pueden tener una sensibilidad aumentada a la toxina botulínica tipo A, lo que puede dar lugar a debilidad muscular excesiva y por consiguiente presentan un riesgo aumentado de efectos sistémicos clínicamente significativos como disfagia o insuficiencia respiratoria grave, aun cuando se usen dosis terapéuticas usuales, por lo cual no se recomienda el uso de Magnion® en este tipo de pacientes.

Se debe tener precaución al administrar Magnion® cuando exista inflamación en el sitio de la inyección propuesto o cuando exista excesiva debilidad o atrofia en el músculo diana.

Las fluctuaciones del efecto clínico durante el uso repetido de la toxina botulínica tipo A pueden ser debidas a los distintos procedimientos de reconstitución del contenido del vial, intervalos de inyección, músculos inyectados y las variaciones propias de los valores de potencia derivados del método biológico empleado.

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



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.

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.

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





- **Estrabismo:** Algunos músculos extraoculares adyacentes al sitio de la inyección, pueden verse afectados, causando ptosis o desviación vertical. La incidencia de este tipo de eventos que se ha reportado es de 15.7% y 16.9% respectivamente. Eventualmente la parálisis inducida por el tratamiento, puede asociarse a la presencia de visión borrosa o desorientación espacial, la cual requiere de la oclusión temporal del ojo afectado.
- **Blefaroespasmos:** Hasta en un 38% de los pacientes tratados con toxina botulínica por esta condición presentan un evento adverso. Los más frecuentes son ptosis, lagoftalmos u ojo seco, siendo leves en la mayoría de los casos.
- **Líneas glabellares:** En los estudios de Magnion® para el tratamiento de las líneas glabellares, se hallaron 28.4% de pacientes con eventos adversos asociados al tratamiento. Todos ellos fueron leves o moderados y no se halló ningún evento adverso serio. Los más frecuentes fueron infecciones en el sitio de la aplicación (7.5%) y desórdenes generales (4.5%).

Interacciones: No aplica

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Las unidades de toxina botulínica no son intercambiables de un producto a otro.

- **Pacientes de edad avanzada:** No se requiere un ajuste específico de dosis para los pacientes de edad avanzada. La dosificación inicial debería comenzar por la menor dosis recomendada para cada indicación. Para inyecciones repetidas, se recomienda la menor dosis efectiva con el mayor intervalo entre inyecciones indicado clínicamente. Se debe tratar con precaución a pacientes de edad avanzada con antecedentes médicos significativos y medicación concomitante.
- **Población pediátrica:** No se ha demostrado la seguridad y eficacia de MAGNION en el tratamiento de cada indicación individual en niños y adolescentes menores de la edad que aparece a continuación:(No hay datos disponibles).
- **Blefarospasmo/espasmo hemifacial 12 años**
- **Distonía cervical 12 años**
- **Espasticidad focal asociada con parálisis cerebral pediátrica 2 años**
- **Espasticidad de miembro superior e inferior secundaria a un ictus 18 años**
- **Migraña crónica 18 años**

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



- 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 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

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



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

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



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

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



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 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. 19 de 2018 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 trigono y la base. La vejiga debe instilarse con suficiente solución salina para alcanzar una visualización adecuada para las inyecciones, pero debe evitarse la sobre distensión.

Debe introducirse la aguja aproximadamente 2 mm en el detrusor y las 30 inyecciones, de 1 ml cada una (volumen total de 30 ml), deben administrarse con una distancia de en torno a 1 cm (ver la figura más arriba). En la inyección final, debe inyectarse aproximadamente 1 ml 13 de solución salina estéril, de modo que se administre la dosis completa. Tras administrar las inyecciones, debe vaciarse la solución salina empleada para la visualización de la pared de la vejiga. Debe mantenerse al paciente en observación durante al menos 30 minutos después de las inyecciones.

Dosis recomendada: La dosis recomendada es de 200 Unidades de Magnion en inyecciones de 1 ml (aproximadamente 6,7 Unidades) administradas en 30 puntos del detrusor.

Hiperhidrosis focal de la axila y palmar

Aguja recomendada: Aguja estéril de calibre 30 gauge.

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



La salud  
es de todos

Minsalud

Guía de administración: El área hiperhidrótica se puede definir empleando técnicas estándar de tinción como por ejemplo el test de almidón-yodo de Minor.

Dosis recomendada: Se inyectan 50 Unidades de Magnion por vía intradérmica, repartidos equitativamente en distintos puntos del área hiperhidrótica de cada axila separados 1-2 cm entre sí.

Dosis total máxima: No se pueden recomendar dosis distintas a las 50 Unidades por axila. No se debe repetir el tratamiento en intervalos inferiores a 16 semanas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: Historia poscomercialización - PSUR

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018007523 emitido mediante Acta No. 01 de 2018, numeral 3.2.3.6 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017163610

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

**3.2.3.5. OCTANATE® 250 UI  
OCTANATE® 500 UI  
OCTANATE® 1000 UI**

Expediente : 19986298  
Radicado : 20181043916 / 20181165139  
Fecha : 16/08/2018  
Interesado : Pint Pharma Colombia S.A.S.

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



**Composición:**

Cada vial contiene 250UI de Factor VIII de coagulación humano

Cada vial contiene 500UI de Factor VIII de coagulación humano

Cada vial contiene 1000UI de Factor VIII de coagulación humano

**Forma farmacéutica:** Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

**Indicaciones:** Tratamiento y profilaxis de episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A (déficit congénito o adquirido de FVIII), incluyendo los pacientes tratados previamente (PTPs), los pacientes no tratados previamente (PUPs) y los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores y menores, y para el tratamiento del desarrollo de inhibidores mediante la Inducción de la Tolerancia Inmune (ITI).

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

**Precauciones y advertencias:**

Al igual que cualquier medicamento que contenga proteínas y sea administrado por vía intravenosa, puede producir reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. El producto contiene trazas de proteínas humanas distintas al factor VIII. Los pacientes deben ser informados de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad como urticaria, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. Si se presentan estos síntomas, se recomienda suspender el uso del producto inmediatamente y contactar con su médico.

En caso de shock, debe ser implementado el tratamiento médico estándar de shock.

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII es una complicación conocida del tratamiento en pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores son normalmente inmunoglobulinas IgG di-rígidas contra la actividad pro-coagulante del factor VIII, que se cuantifican en unidades Bethesda (UB) por mL de plasma utilizando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se relaciona con la exposición al factor VIII anti-hemofílico, siendo este riesgo mayor en los primeros 20 días de exposición. Raramente se desarrollan inhibidores después de los primeros 100 días de exposición. Los pacientes tratados con factor VIII de la coagulación humana deben ser controlados cuidadosamente para el desarrollo de anticuerpos inhibidores mediante observaciones clínicas y pruebas de laboratorio apropiadas.

Existen reportes de casos en la literatura que muestran una relación entre la aparición de un inhibidor del factor VIII y las reacciones alérgicas. Por lo tanto, si se produce

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





una reacción alérgica, el paciente debe ser examinado para detectar la presencia de un inhibidor. Los pacientes con inhibidores del factor VIII pueden correr un mayor riesgo de anafilaxia con el posterior tratamiento con factor VIII. Por consiguiente, la primera administración del factor VIII debe realizarse según el criterio del médico tratante, bajo supervisión médica y donde se brinde una adecuada atención médica para las reacciones alérgicas.

Medidas estándares para prevenir las infecciones causadas por el uso de medicamentos derivados de la sangre o plasma humano incluyen: la selección de los donantes, el cribado de las donaciones individuales y las mezclas de plasma para los marcadores específicos de la infección y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación/eliminación de virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humano, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto se aplica también a los virus desconocidos o emergentes y a otros patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus encapsulados como el VIH, VHB y el VHC, y para los virus no encapsulados como el VHA. Las medidas adoptadas pueden tener un valor limitado para los virus no encapsulados como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en personas con inmunodeficiencia o aumento de la eritropoyesis (por ejemplo, anemia hemolítica).

Para los pacientes que reciben de forma regular/repetida productos del factor VIII derivados del plasma humano se les recomienda una vacunación apropiada (hepatitis A y B).

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Octanate, registre el nombre y el número de lote del producto, a fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto

#### Reacciones adversas:

Se han observado con poca frecuencia hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de la infusión, escalofríos, enrojecimiento, urticaria, cefalea, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias), y en algunos casos pueden progresar a anafilaxia grave (incluyendo shock).

En raras ocasiones se ha observado fiebre.

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



Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos (inhibidores) al factor VIII. Si se producen estos inhibidores, se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

En un análisis interino del ensayo clínico en curso AVI-403, 4 de cada 39 (10.3%) pacientes no tratados previamente (PUP) con OCTANATE® desarrollaron inhibidores. La detección de inhibidores con un título por encima de 5 UB se produjo a los 3, 6 y 19 días de exposición en 3 pacientes tratados bajo demanda. Otro paciente no tratado previamente desarrolló un inhibidor transitorio con un título del inhibidor bajo de 2.1 UB a los 48 días de exposición. Dos de ellos se sometieron a ITI para tratar de erradicar los inhibidores; en el otro paciente el inhibidor desapareció de forma autónoma sin modificar la continuidad de su tratamiento bajo demanda. En 35 pacientes no tratados previamente la actividad inicial de FVIII fue  $<1\%$  y 4 pacientes no tratados previamente presentaron una actividad de FVIII: C  $\leq 2\%$ . Se planificó que todos los pacientes no tratados previamente se trataran bajo demanda. Durante el estudio, 12 pacientes no tratados previamente se sometieron a 14 procedimientos quirúrgicos. La edad promedio en la primera exposición fue de 7 meses (rango de 3 días a 67 meses). En los ensayos clínicos el número medio de días de exposición fue de 100 (rango 1-553). Treinta y cuatro de los 39 pacientes tenían más de 20 días de exposición.

<u>Sistema de Clasificación de Órganos</u>	<u>Raros</u> ( $\geq 1/10,000$ , $< 1/1,000$ )	<u>Muy raros</u> ( $< 1/10,000$ ), incluyendo casos aislados
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción de hipersensibilidad	Shock anafiláctico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre	
Investigaciones	Anticuerpos del Factor VIII en sangre	

Interacciones: No informa

Vía de administración: Intravenosa

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



**Dosificación y Grupo etario:**

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad del déficit de factor VIII, de la localización y la extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que está relacionado con el actual estándar internacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los productos de factor VIII. La actividad del factor VIII presente en el plasma se puede expresar en porcentaje (referido al plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (referido al Estándar Internacional para la actividad del factor VIII en el plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad plasmática del factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII que está presente en un mL de plasma humano normal. El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal incrementa la actividad plasmática del factor VIII del 1.5% al 2% de la actividad normal. La dosis requerida se determina mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Unidades requeridas} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado del factor VIII (\%)} \text{ (UI/dl)} \times 0.5$$

La cantidad y la frecuencia de administración siempre deben ajustarse de acuerdo a la respuesta clínica en cada paciente en particular.

En el caso de los siguientes episodios hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe estar por debajo del nivel de la actividad plasmática dada (en % del nivel normal), en el período correspondiente. La siguiente tabla se puede utilizar como guía de dosificación en los episodios hemorrágicos y en cirugías:

Grado de la hemorragia/Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de Factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de la dosis (horas)/Duración de la terapia (días)
<b>Hemorragia</b>		

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



Hemartrosis incipiente, sangrado muscular o sangrado oral	20 – 40	Repetir cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día hasta que el episodio hemorrágico, según indique el dolor, se resuelva o se logre la curación.
Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30 – 60	Repetir la infusión cada 12–24 horas durante 3–4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad se hayan resuelto.
Hemorragias con riesgo vital	60 – 100	Repetir la infusión cada 8 a 24 horas hasta que el riesgo desaparezca.
<b>Cirugía</b>		
Menor incluyendo la extracción dental	30 – 60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la curación.
Mayor	80 – 100 (pre y postoperatorio)	Repetir la infusión cada 8 a 24 horas hasta lograr una adecuada cicatrización de la herida, luego continuar con la terapia durante al menos 7 días para mantener la actividad de FVIII del 30% al 60%.

Durante el curso del tratamiento, se recomienda una determinación apropiada de los niveles del factor VIII para guiar la administración de la dosis y la frecuencia de las infusiones repetidas. En el caso de las cirugías mayores en particular, es indispensable un control estricto de la terapia de sustitución mediante el análisis de la coagulación (actividad plasmática del factor VIII). Cada paciente puede variar su respuesta al factor VIII y alcanzar distintos niveles de recuperación in vivo y mostrar diferentes vidas medias.

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



Para la profilaxis a largo plazo de los episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días.

Un estudio clínico realizado en 15 pacientes de 6 años de edad o menos, no identificó ningún requerimiento especial en la dosis para los niños.

En un análisis interino del ensayo clínico en curso AVI-403, 4 de cada 39 (10.3%) pacientes no tratados previamente con OCTANATE® desarrollaron inhibidores. La detección de inhibidores con un título por encima de 5 UB ocurrió a los 3, 6 y 19 días de exposición en 3 pacientes tratados bajo demanda. Otro paciente no tratado previamente (PUP) desarrolló un inhibidor transitorio, con un título del inhibidor bajo de 2.1 UB a los 48 días de exposición (DE). Dos de estos pacientes fueron sometidos a ITI para tratar de erradicar los inhibidores; en otro paciente los inhibidores desaparecieron de forma autónoma sin necesidad de modificar la continuidad de su tratamiento bajo demanda.

Los pacientes deben ser monitorizados para detectar la formación de inhibidores del factor VIII. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad plasmática del factor VIII, o si el sangrado no se controla con la dosis adecuada, debe realizarse un ensayo para determinar si un inhibidor del factor VIII está presente. En pacientes con altos niveles de inhibidores, la terapia con factor VIII podría no ser efectiva y deben ser consideradas otras opciones terapéuticas. El manejo de estos pacientes debe ser realizado por médicos con experiencia en el cuidado de los pacientes con hemofilia.

Se encuentran disponibles los datos provisionales de un estudio en curso iniciado por un investigador para documentar sistemáticamente a los pacientes sometidos a la terapia de ITI con Octanate®. El régimen de dosificación de OCTANATE® se encuentra bajo la dirección del centro de tratamiento establecido para cada individuo. Los pacientes con baja respuesta (inhibidores <5 UB) generalmente reciben 50–100 UI de FVIII/kg al día, o cada dos días, y los pacientes con alta respuesta (inhibidores ≥5 UB) 100–150 UI/kg cada 12 horas.

Los títulos del inhibidor se miden hasta dos veces por semana durante los primeros 3 meses y posteriormente una vez por 3 meses mediante la visita programada al centro de tratamiento mientras dura la terapia. Durante 36 meses, los resultados de la terapia ITI se determinan de acuerdo con 3 criterios secuenciales, incluyendo el título del inhibidor (>0.6 UB para ≥2 determinaciones consecutivas), la recuperación (≥66% en el 1.5% por UI/kg para ≥2 determinaciones consecutivas) y la vida media ( $t_{1/2}$  del FVIII ≥ 6 horas). Los datos de 41 pacientes inscritos al efectuar el segundo análisis interino de este estudio en curso muestran que 19 pacientes han completado el

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



estudio (es decir, han sido tolerantes, han llegado a los 36 meses, o han sido retirados por el investigador). De ellos, 15 (78.9%) han tolerado con éxito el tratamiento, 1 (5.3%) logró una respuesta parcial y 3 (15.8%) fracasaron

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. 2018008511 emitido mediante Acta No. 06 de 2018, numeral 3.2.3.5 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181043916
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181043916

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 06 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.5., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio de los productos de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:**

Cada vial contiene 250UI de Factor VIII de coagulación humano

Cada vial contiene 500UI de Factor VIII de coagulación humano

Cada vial contiene 1000UI de Factor VIII de coagulación humano

**Forma farmacéutica:** Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

**Indicaciones:** Tratamiento y profilaxis de episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A (déficit congénito o adquirido de FVIII), incluyendo los pacientes tratados previamente (PTPs), los pacientes no tratados previamente (PUPs) y los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores y

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



menores, y para el tratamiento del desarrollo de inhibidores mediante la Inducción de la Tolerancia Inmune (ITI).

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

**Precauciones y advertencias:**

Al igual que cualquier medicamento que contenga proteínas y sea administrado por vía intravenosa, puede producir reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. El producto contiene trazas de proteínas humanas distintas al factor VIII. Los pacientes deben ser informados de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad como urticaria, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. Si se presentan estos síntomas, se recomienda suspender el uso del producto inmediatamente y contactar con su médico.

En caso de shock, debe ser implementado el tratamiento médico estándar de shock.

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII es una complicación conocida del tratamiento en pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores son normalmente inmunoglobulinas IgG di-rigidas contra la actividad pro-coagulante del factor VIII, que se cuantifican en unidades Bethesda (UB) por mL de plasma utilizando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se relaciona con la exposición al factor VIII anti-hemofílico, siendo este riesgo mayor en los primeros 20 días de exposición. Raramente se desarrollan inhibidores después de los primeros 100 días de exposición. Los pacientes tratados con factor VIII de la coagulación humana deben ser controlados cuidadosamente para el desarrollo de anticuerpos inhibidores mediante observaciones clínicas y pruebas de laboratorio apropiadas.

Existen reportes de casos en la literatura que muestran una relación entre la aparición de un inhibidor del factor VIII y las reacciones alérgicas. Por lo tanto, si se produce una reacción alérgica, el paciente debe ser examinado para detectar la presencia de un inhibidor. Los pacientes con inhibidores del factor VIII pueden correr un mayor riesgo de anafilaxia con el posterior tratamiento con factor VIII. Por consiguiente, la primera administración del factor VIII debe realizarse según el criterio del médico tratante, bajo supervisión médica y donde se brinde una adecuada atención médica para las reacciones alérgicas.

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



**Medidas estándares para prevenir las infecciones causadas por el uso de medicamentos derivados de la sangre o plasma humano incluyen: la selección de los donantes, el cribado de las donaciones individuales y las mezclas de plasma para los marcadores específicos de la infección y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación/eliminación de virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humano, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto se aplica también a los virus desconocidos o emergentes y a otros patógenos.**

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus encapsulados como el VIH, VHB y el VHC, y para los virus no encapsulados como el VHA. Las medidas adoptadas pueden tener un valor limitado para los virus no encapsulados como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en personas con inmunodeficiencia o aumento de la eritropoyesis (por ejemplo, anemia hemolítica).

Para los pacientes que reciben de forma regular/repetida productos del factor VIII derivados del plasma humano se les recomienda una vacunación apropiada (hepatitis A y B).

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Octanate, registre el nombre y el número de lote del producto, a fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto

#### **Reacciones adversas:**

Se han observado con poca frecuencia hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de la infusión, escalofríos, enrojecimiento, urticaria, cefalea, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias), y en algunos casos pueden progresar a anafilaxia grave (incluyendo shock).

En raras ocasiones se ha observado fiebre.

Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos (inhibidores) al factor VIII. Si se producen estos inhibidores, se manifestará como una

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





respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

En un análisis interino del ensayo clínico en curso AVI-403, 4 de cada 39 (10.3%) pacientes no tratados previamente (PUP) con OCTANATE® desarrollaron inhibidores. La detección de inhibidores con un título por encima de 5 UB se produjo a los 3, 6 y 19 días de exposición en 3 pacientes tratados bajo demanda. Otro paciente no tratado previamente desarrolló un inhibidor transitorio con un título del inhibidor bajo de 2.1 UB a los 48 días de exposición. Dos de ellos se sometieron a ITI para tratar de erradicar los inhibidores; en el otro paciente el inhibidor desapareció de forma autónoma sin modificar la continuidad de su tratamiento bajo demanda. En 35 pacientes no tratados previamente la actividad inicial de FVIII fue  $<1\%$  y 4 pacientes no tratados previamente presentaron una actividad de FVIII: C  $\leq 2\%$ . Se planificó que todos los pacientes no tratados previamente se trataran bajo demanda. Durante el estudio, 12 pacientes no tratados previamente se sometieron a 14 procedimientos quirúrgicos. La edad promedio en la primera exposición fue de 7 meses (rango de 3 días a 67 meses). En los ensayos clínicos el número medio de días de exposición fue de 100 (rango 1-553). Treinta y cuatro de los 39 pacientes tenían más de 20 días de exposición.

<u>Sistema de Clasificación de Órganos</u>	<u>Raros</u> ( $\geq 1/10,000$ , $< 1/1,000$ )	<u>Muy raros</u> ( $< 1/10,000$ ), incluyendo casos aislados
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción de hipersensibilidad	Shock anafiláctico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre	
Investigaciones	Anticuerpos del Factor VIII en sangre	

**Interacciones: No informa**

**Vía de administración: Intravenosa**

**Dosificación y Grupo etario:**

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



El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad del déficit de factor VIII, de la localización y la extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que está relacionado con el actual estándar internacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los productos de factor VIII. La actividad del factor VIII presente en el plasma se puede expresar en porcentaje (referido al plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (referido al Estándar Internacional para la actividad del factor VIII en el plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad plasmática del factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII que está presente en un mL de plasma humano normal. El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal incrementa la actividad plasmática del factor VIII del 1.5% al 2% de la actividad normal. La dosis requerida se determina mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Unidades requeridas} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado del factor VIII (\%)} \text{ (UI/dl)} \times 0.5$$

La cantidad y la frecuencia de administración siempre deben ajustarse de acuerdo a la respuesta clínica en cada paciente en particular.

En el caso de los siguientes episodios hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe estar por debajo del nivel de la actividad plasmática dada (en % del nivel normal), en el período correspondiente. La siguiente tabla se puede utilizar como guía de dosificación en los episodios hemorrágicos y en cirugías:

Grado de la hemorragia/Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de Factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de la dosis (horas)/Duración de la terapia (días)
Hemorragia		



Hemartrosis incipiente, sangrado muscular o sangrado oral	20 – 40	Repetir cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día hasta que el episodio hemorrágico, según indique el dolor, se resuelva o se logre la curación.
Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30 – 60	Repetir la infusión cada 12–24 horas durante 3–4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad se hayan resuelto.
Hemorragias con riesgo vital	60 – 100	Repetir la infusión cada 8 a 24 horas hasta que el riesgo desaparezca.
<b>Cirugía</b>		
Menor incluyendo la extracción dental	30 – 60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la curación.
Mayor	80 – 100 (pre y postoperatorio)	Repetir la infusión cada 8 a 24 horas hasta lograr una adecuada cicatrización de la herida, luego continuar con la terapia durante al menos 7 días para mantener la actividad de FVIII del 30% al 60%.

**Durante el curso del tratamiento, se recomienda una determinación apropiada de los niveles del factor VIII para guiar la administración de la dosis y la frecuencia de las infusiones repetidas. En el caso de las cirugías mayores en particular, es indispensable un control estricto de la terapia de sustitución mediante el análisis de la coagulación (actividad plasmática del factor VIII). Cada paciente puede variar su respuesta al factor VIII y alcanzar distintos niveles de recuperación in vivo y mostrar diferentes vidas medias.**

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



Para la profilaxis a largo plazo de los episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días.

Un estudio clínico realizado en 15 pacientes de 6 años de edad o menos, no identificó ningún requerimiento especial en la dosis para los niños.

En un análisis interino del ensayo clínico en curso AVI-403, 4 de cada 39 (10.3%) pacientes no tratados previamente con OCTANATE® desarrollaron inhibidores. La detección de inhibidores con un título por encima de 5 UB ocurrió a los 3, 6 y 19 días de exposición en 3 pacientes tratados bajo demanda. Otro paciente no tratado previamente (PUP) desarrolló un inhibidor transitorio, con un título del inhibidor bajo de 2.1 UB a los 48 días de exposición (DE). Dos de estos pacientes fueron sometidos a ITI para tratar de erradicar los inhibidores; en otro paciente los inhibidores desaparecieron de forma autónoma sin necesidad de modificar la continuidad de su tratamiento bajo demanda.

Los pacientes deben ser monitorizados para detectar la formación de inhibidores del factor VIII. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad plasmática del factor VIII, o si el sangrado no se controla con la dosis adecuada, debe realizarse un ensayo para determinar si un inhibidor del factor VIII está presente. En pacientes con altos niveles de inhibidores, la terapia con factor VIII podría no ser efectiva y deben ser consideradas otras opciones terapéuticas. El manejo de estos pacientes debe ser realizado por médicos con experiencia en el cuidado de los pacientes con hemofilia.

Se encuentran disponibles los datos provisionales de un estudio en curso iniciado por un investigador para documentar sistemáticamente a los pacientes sometidos a la terapia de ITI con Octanate®. El régimen de dosificación de OCTANATE® se encuentra bajo la dirección del centro de tratamiento establecido para cada individuo. Los pacientes con baja respuesta (inhibidores <5 UB) generalmente reciben 50–100 UI de FVIII/kg al día, o cada dos días, y los pacientes con alta respuesta (inhibidores ≥5 UB) 100–150 UI/kg cada 12 horas.

Los títulos del inhibidor se miden hasta dos veces por semana durante los primeros 3 meses y posteriormente una vez por 3 meses mediante la visita programada al centro de tratamiento mientras dura la terapia. Durante 36 meses, los resultados de la terapia ITI se determinan de acuerdo con 3 criterios secuenciales, incluyendo el título del inhibidor (>0.6 UB para ≥2 determinaciones consecutivas), la recuperación (≥66% en el 1.5% por UI/kg para ≥2 determinaciones consecutivas) y la vida media ( $t_{1/2}$  del FVIII ≥ 6 horas). Los

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



datos de 41 pacientes inscritos al efectuar el segundo análisis interino de este estudio en curso muestran que 19 pacientes han completado el estudio (es decir, han sido tolerantes, han llegado a los 36 meses, o han sido retirados por el investigador). De ellos, 15 (78.9%) han tolerado con éxito el tratamiento, 1 (5.3%) logró una respuesta parcial y 3 (15.8%) fracasaron

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

**Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10**

En cuanto al plan de gestión del riesgo, la respuesta de auto es satisfactoria, cumple con todos los requerimientos pedidos y demuestra que el producto cumple con las medidas y con el perfil de eficacia y seguridad esperado.

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 20181043916 y la información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181043916

### **3.2.3.1 OCTAGAM® 10%**

Expediente : 20024145

Radicado : 2016182373 / 2017101070 / 2017138887 / 20181165141

Fecha : 16/08/2018

Interesado : Vitalchem Laboratories de Colombia S.A.

Composición: Proteína de los cuales un porcentaje igual o mayor al 95% es inmunoglobulina humana g

Forma farmacéutica: Solución para Infusión

Indicaciones:

Síndrome de inmunodeficiencia primaria tales como:

- Agamaglobulinemia e hipogamaglobulinemia congénitas
- Inmunodeficiencia variable común
- Inmunodeficiencias combinadas severas
- Síndrome de Wiskott Aldrich
- Mieloma o leucemia linfática crónica con hipogamaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes.

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



- Niños con sida congénito que han tenido repetitivas infecciones bacterianas

Efectos inmunomodulatorio:

- Púrpura trombocitopénica idiopática en adultos o niños con alto riesgo de sangría o antes de una cirugía para corregir el recuento de las plaquetas. Síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Kawasaki, trasplante de medula ósea alogénica.
- Polirradiculopatía desmielinizante crónica inflamatoria (PDCI)
- Esclerosis múltiple de recaída-remisión posparto (RRMS)
- Coadyuvante en el manejo de la neuropatía motora multifocal (NMM) y Miastenia gravis.

Contraindicaciones: Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana). Pacientes con deficiencia de IgA (< 0.05g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti IgA.

Precauciones y advertencias:

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana.

Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IGIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a que se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt- Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus.

Desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base

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



en marcadores específicos de infección y la incorporación pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

#### Precauciones especiales:

Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IGIV, incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar
- Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:
  - Antecedentes de aterosclerosis,
  - Múltiples factores de riesgo cardiovascular,
  - Edad avanzada,
  - Disminución en el gasto cardíaco,
  - Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas.
  - Trastornos de hipercoagulación, Períodos prolongados de inmovilización,
  - Obesidad
  - Diabetes mellitus,
  - Trastorno trombofílico adquirido o congénito

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



- Antecedentes de enfermedad vascular, Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos.

- estrógenos

- Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IGIV, especialmente con productos que contienen sacarosa

Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda

- Nefropatía tubular proximal

- Nefrosis osmótica

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

- Insuficiencia renal pre-existente

- Diabetes mellitus,

- Hipovolemia,

- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes

- Pacientes mayores de 65 años,

- Sepsia

- Paraproteinemia.

- Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IGIV.

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con

IGIV. La suspensión del tratamiento con IGIV dio como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas. El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IGIV.

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm<sup>3</sup>, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dL.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IGIV a altas dosis (2 g/kg).

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IGIV. Los productos de IGIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con

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





inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión. Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0.5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse velocidad de infusión o suspender tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos de Asa. En los pacientes con diabetes mellitus se requerirá una dilución mayor o incluso el uso de dextrosa al 5 %.

**Embarazo y lactancia:**

No se cuenta con información suficiente en mujeres en embarazo o en madres lactantes. Se ha comprobado que los productos de IGIV administrados a las madres atraviesan la placenta, en mayor grado durante las últimas doce semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual.

Existe riesgo de la caída de la presión arterial, reacción alérgica o shock anafiláctico. En el caso de presentarse debe suspenderse el tratamiento e iniciar tratamiento establecido.

**Población pediátrica**

No existen riesgos pediátricos específicos relacionados con ninguno de los anteriores efectos adversos. Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles a la sobrecarga de volumen.

**Interferencia con exámenes de laboratorio:**

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. Hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, por ej. A, B, D, puede interferir con algunos exámenes serológicos para

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



la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. el test de antiglobulina (test de Coombs).

Se pueden presentar hiperproteinemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IGIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que esté asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Efectos en la capacidad de conducir un vehículo y manejar máquinas

En la actualidad no se cuenta con información sobre los efectos de la administración de inmunoglobulina humana IV en la capacidad de conducir o manejar automóviles o maquinaria pesada.

Reacciones adversas:

En general, pueden ocurrir ocasionalmente diversas reacciones alérgicas y de hipersensibilidad y dolor de cabeza, escalofríos, dolor de espalda, dolor de pecho, fiebre, reacciones cutáneas, vomito, artralgia, baja presión sanguínea y náuseas. Las reacciones a las inmunoglobulinas intravenosas tienden a estar relacionadas con la dosis y tasa de infusión.

Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan los efectos indeseables en orden de gravedad decreciente.

Interacciones: Interacciones con otros medicamentos y otras formas de Interacción.

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis y régimen de dosificación depende de la indicación.

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



En la terapia sustitutiva la dosificación puede ser individualizada para cada paciente dependiendo de la respuesta farmacocinética y clínica.

Se brindan como pauta los siguientes regímenes de dosificación:

Terapia sustitutiva en síndromes de inmunodeficiencia primaria

- El régimen de dosificación debe lograr un nivel de depresión de IgG (medida antes de la siguiente infusión) de al menos 4-6 g/l. Se requieren tres a seis meses después del inicio de la terapia para que haya equilibrio. La dosis inicial recomendada es 0.4-0.8 g/kg, seguido de al menos 0.2 g/kg cada tres semanas.

- La dosis requerida para lograr un nivel de depresión de 6 g/l es del orden de 0.2-0.8 g/kg/mes.

- El intervalo de dosis cuando se ha logrado el estado estable varía de 2 a 4 semanas.

- Se deben medir los niveles de depresión con el fin de ajustar la dosis y el intervalo de las dosis.

Terapia sustitutiva en mieloma o leucemia linfática crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes; terapia sustitutiva en niños con SIDA e infecciones recurrentes

- La dosis recomendada es 0.2-0.4 g/kg cada tres o cuatro semanas.

Purpura trombocitopénica idiopática

- Para el tratamiento de un episodio agudo, 0.8-1 g/kg en el día uno, que se puede repetir una vez en el lapso de 3 días, o 0.4 g/kg diariamente por dos a cinco días.

- El tratamiento se puede repetir si hay recaída.

Síndrome de Guillain Barre:

- 0.4 g/kg/día a por 3 a 7 días. La experiencia en niños es reducida.

Enfermedad de Kawasaki

- Se deben administrar 1.6-2 g/kg en dosis divididas en dos a cinco días o 2 g/kg como dosis única. Los pacientes deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Trasplante de medula ósea alogénica

- El tratamiento de inmunoglobulina humana normal puede usarse como parte del régimen de acondicionamiento y después del trasplante. Para el tratamiento de infecciones y profilaxis de enfermedad de injerto contra huésped, la dosis se ajusta individualmente.

- La dosis de inicio normalmente es de 0.5 g/kg/semana, iniciando siete días antes del trasplante y por hasta tres meses después de este.

- En caso de falta persistente de producción de anticuerpos, se recomienda la dosis de 0.5 g/kg/mes hasta que el nivel de anticuerpos regrese a la normalidad.

Neuropatía motora funcional:

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



2.0 g/kg durante 2 a 5 días como dosis de carga, seguido de un tratamiento repetido en pacientes seleccionados, si el tratamiento inicial es efectivo. La frecuencia de la terapia de mantenimiento debe guiarse por la respuesta clínica. Los regímenes de tratamiento típicos son 1.0g/kg cada 2-4 semanas, o 2g/kg cada 1-2 meses.

Miastenias gravis:

2.0 g/kg administrados durante 5 días consecutivos (0.4 g/kg/día) como tratamiento inicial (dosis de carga) seguido de una dosis única de 0.4 g/kg por día cada 4-6 semanas como tratamiento a largo plazo para pacientes con enfermedad crónica, grave y refractaria.

Las recomendaciones de dosis se resumen en la siguiente tabla:

Neuropatía motora multifocal	Dosis inicial: 2.0g/kg dosis de mantenimiento: a) 1.0 g/kg o b) 2.0 g/kg	Durante 2 – 5 días a) cada 2 – 4 semanas b) cada 1 – 2 meses
Miastenia Gravis	Dosis inicial: 2.0 g/kg Dosis de mantenimiento: 0.4 g/kg	Durante 5 días a) cada 4 – 6 semanas

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición frente a la Resolución No. 2018031473 emitido mediante Acta No. 07 de 2018, numeral 3.2.3.4 de que se revoque la Resolución No. 2018031473 y en consecuencia se apruebe la evaluación farmacológica del producto de la referencia incluya además de las ya aprobadas en la mencionada resolución, la indicación de MIASTENIA GRAVIS, el inserto versión 01.2017 y el esquema de dosificación respectivo.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la indicación para miastenia gravis puesto que no allegan soportes.

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



La salud  
es de todos

Minsalud

La Sala complementa el concepto del Acta No. 03 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.3 en el sentido de indicar que adicional a las indicaciones y posología aprobadas en el Acta mencionada, se recomiendan aprobar las siguientes:

**Indicación:**

**“Coadyuvante en el manejo de la Neuropatía Motora Multifocal NMM”**

**Posología:**

**Neuropatía Motora Multifocal NMM:**

**2.0 g/kg durante 2 a 5 días como dosis de carga, seguido de un tratamiento repetido en pacientes seleccionados, si el tratamiento inicial es efectivo. La frecuencia de la terapia de mantenimiento debe guiarse por la respuesta clínica. Los regímenes de tratamiento típicos son 1.0g/kg cada 2-4 semanas, o 2g/kg cada 1-2 meses.**

**Las recomendaciones de dosis se resumen en la siguiente tabla:**

Acta No. 19 de 2018 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](http://www.invima.gov.co)





Indicación	Dosis	Frecuencia de inyección
Terapia sustitutiva en inmunodeficiencia primaria	- Dosis inicial: 0.4 – 0.8 g/kg - En adelante: 0.2 – 0.8 g/kg	Cada 2-4 semanas para obtener nivel de depresión IgG de al menos 4-6 g/l
Terapia sustitutiva en inmunodeficiencia secundaria	0.2-0.4 g/kg	Cada 3-4 semanas para obtener nivel de al menos 4-6 g/l
Niños con SIDA	0.2-0.4 g/kg	Cada 3-4 semanas
Inmunomodulación: Purpura trombocitopénica idiopática	0.8-1 g/kg o 0.4 g/kg/día	El día 1, posiblemente repetir una vez en el lapso de 3 días Por 2-5 días
Síndrome de Guillain Barre	0.4 g/kg/día	Por 3-7 días
Síndrome de Kawasaki	1.6-2 g/kg o 2 g/kg	En varias dosis por 2-5 días en asocio con ácido acetilsalicílico En una dosis en asocio con ácido acetilsalicílico
Trasplante de médula ósea alogénica: - Tratamiento de infecciones y profilaxis de enfermedad injerto contra huésped - Falta persistente de producción de anticuerpos	0.5 g/kg  0.5 g/kg	Cada semana del día -7 hasta 3 meses después del trasplante  Cada mes hasta que los niveles de IgG retornen a la normalidad
Neuropatía motora multifocal	Dosis inicial: 2.0 g/kg Dosis de mantenimiento: a) 1.0 g/kg o b) 2.0 g/kg	Durante 2-5 días  a) cada 2-4 semanas  b) cada 1-2 meses

**Adicionalmente, la Sala recomienda negar el inserto V.01.2017 para el producto de la referencia.**

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



### 3.2.3.7. VACUNA ADSORBIDA CONTRA EL TETANO

Expediente : 20046007  
Radicado : 20181032653 / 20181165560  
Fecha : 17/08/2018  
Interesado : Laboratorios Delta S.A.S

Composición: Cada 0.5mL contiene 40UI de toxoide tetanico purificado concentrado no menos.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

#### Indicaciones:

Inmunización activa contra el tétanos. Indicado para la prevención del tétano en todas las edades.

#### Contraindicaciones:

La vacuna no debe aplicarse a personas con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna. Está contraindicada en estados febriles, procesos infecciosos y alérgicos agudos y enfermedades crónicas en fase de descompensación. La ocurrencia de cualquier signo neurológico o síntomas después de una administración contraindica absolutamente su uso posterior. Se recomienda tener listo un medicamento apropiado para cualquier caso de reacción anafiláctica.

#### Precauciones y advertencias:

Advertencias la ocurrencia de una reacción de hipersensibilidad severa o neurológica después de una dosis previa es una contraindicación para el uso posterior de este producto. La administración de dosis de refuerzo más frecuentemente que las recomendadas, puede estar asociada con la incidencia incrementada y con la severidad de las reacciones. Las personas que han experimentado reacciones de hipersensibilidad del tipo arthus o temperatura corporal por encima de 39°C después de una dosis previa de toxoide tetánico, usualmente tienen niveles muy altos de antitoxina tetánica en suero y no se les debe suministrar incluso dosis de emergencia de toxoide tetánico con una frecuencia de más de 10 años, incluso si se presenta una herida mayor e infectada. La vacuna adsorbida del tétano no se debe administrar a individuos con trombocitopenia o que tengan algún desorden de coagulación, que puede contraindicar la inyección intramuscular, a menos que el beneficio potencial claramente supere el riesgo de la administración. Pacientes con la capacidad de respuesta inmune alterada, pueden tener una respuesta de anticuerpos reducida a los

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



procedimientos de inmunización activa. Se debe tener cuidado especial para prevenir que la inyección no se aplique por vía intravenosa. Precauciones generales: 1. Antes de la administración de cualquier dosis de la vacuna, se debe consultar acerca del estado de salud reciente y el historial de inmunización del paciente que va a ser inmunizado, para determinar la existencia de cualquier contraindicación a la inmunización. 2. Cuando el paciente regrese para las siguientes dosis en serie, se debe consultar acerca de la ocurrencia de cualquier síntoma y/o señal de una reacción adversa después de una dosis previa. 3. Antes de la inyección de cualquier producto biológico, el médico debe tomar todas las precauciones conocidas para la prevención de cualquier tipo de reacción alérgica. Esto debe incluir: una revisión del historial del paciente respecto a posible sensibilidad, la disponibilidad inmediata de epinefrina 1:1000 y de otros agentes apropiados usados para el control inmediato de reacciones alérgicas. 4. Se debe usar una jeringa separada y una aguja estéril o una unidad desechable estéril para cada paciente individual, para prevenir la transmisión de hepatitis o de cualquier otro agente infeccioso de una persona a otra. 5. Agitar vigorosamente antes de retirar cada dosis para resuspender el contenido del vial. 6. Uso en embarazo: no se han realizado estudios de reproducción animal con este producto. No hay evidencia de que la vacuna adsorbida del tétano sea teratogénica. La vacuna adsorbida del tétano se debe administrar para inmunizar adecuadamente las mujeres embarazadas ya que esta permite la protección en contra del tétano neonatal. Esperar hasta el segundo trimestre es una precaución razonable para minimizar cualquier riesgo teórico involucrado.

#### Reacciones adversas:

Reacciones locales como eritema, endurecimiento e hinchazón, son comunes después de la administración de toxoide tetánico. Tales reacciones locales son usualmente auto limitadas y no requieren terapia. Se pueden presentar nódulo, formación de absceso estéril o atrofia subcutánea, en el sitio de la inyección. También se pueden presentar reacciones sistémicas, tales como fiebre, escalofrío, mialgias y dolores de cabeza. Se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad del tipo Arthus en personas que tengan anticuerpos antitoxinas en suero muy altos, debido a inyecciones frecuentes de toxoide. Se han reportado complicaciones neurológicas tales como convulsiones, encefalopatía, y varias mono y polineuropatías, incluyendo el síndrome de Guillain - barré, después de la administración de preparaciones que contienen antígeno de tétano. Se han reportado después de la administración de preparaciones que contienen antígeno de tétano urticaria, eritema multiforme u otro eczema, artralgias y raramente, una reacción severa anafiláctica (es decir, urticaria con inflamación de la boca, dificultad para respirar, hipotensión o shock).

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





La salud  
es de todos

Minsalud

Interacciones:

Ninguna conocida

Vía de administración:

Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

El vial de la vacuna se debe agitar antes de su uso para homogenizar la suspensión. Se deben usar una jeringa y una aguja estéril para cada inyección.

Programa de inmunización: el curso de inmunización primario para individuos sin inmunizar de 7 años de edad o mayores, consiste de dos dosis o 0.5 ml cada 4 a 8 semanas seguido por una tercera dosis (refuerzo) de 0.5 ml, 6 a 12 meses después de la segunda dosis. La dosis de refuerzo es una parte integral del curso de inmunización primaria. Los individuos que no han completado la inmunización primaria en contra del Tétano, o quienes el historial de inmunización es desconocido o incierto, deben ser inmunizados con un producto que contenga toxoide de Tétano.

La TT se debe administrar al mismo tiempo de la BCG, sarampión, rubeola, paperas, polio (OPV e IPV), hepatitis B, Haemophilus influenzae tipo b, y vacunas de fiebre amarilla y suplemento de vitamina A.

Para la prevención de Tétano neonatal: es recomendada la inmunización antenatal para la prevención de Tétano neonatal en la madre inmunizada previamente. Una mujer embarazada inmunizada previamente que pueda dar a luz bajo circunstancias y/o ambientes no higiénicos, debe recibir dos dosis de preparación que contenga toxoide de Tétano antes de dar a luz (4 a 8 semanas de diferencia), preferiblemente durante los 2 últimos trimestres. Una mujer embarazada inmunizada incompletamente debe completar 3 series de dosis. Aquellas inmunizadas hace más de 10 años deben tener una dosis reforzada.

En la profilaxis del Tétano en el manejo de heridas: la necesidad para la inmunización activa con una preparación que contenga toxoide Tetánico, con o sin inmunización pasiva con TIG (Humano), depende de la condición de la herida y del historial de vacunación del paciente. La vacuna de toxoide Tetánica en conjunto con inmunoglobulina anti tetánica es recomendada para el manejo profiláctico de una herida contaminada en pacientes con estado de inmunización sin inmunizar, incierto, o incompleto.

Acta No. 19 de 2018 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](http://www.invima.gov.co)





Se debe realizar un intento completo para determinar si un paciente ha completado la inmunización primaria. Los individuos que no hayan completado la inmunización primaria contra el Tétano, y que tengan heridas que son menores y no contaminadas, deben recibir una dosis de refuerzo de una preparación que contenga toxoide Tetánico, solamente si no han recibido toxoide Tetánico dentro de los 10 años anteriores.

Para heridas propensas al Tétano (por ejemplo, heridas contaminadas con polvo, excrementos, tierra, y saliva; heridas de punción, avulsiones; y heridas que resultan por misiles, aplastamientos, quemaduras, congelamiento) es apropiado un refuerzo si el paciente no ha recibido una preparación que contenga toxoide Tetánico dentro de los 5 años anteriores. Si se administra una dosis de refuerzo antes de 10 años como parte del manejo de una herida, no se debe suministrar la siguiente dosis de refuerzo sino hasta 10 años después de esta. Personas infectadas con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH): las personas infectadas con VIH, asintomáticas y sintomáticas, deben ser inmunizadas con la vacuna adsorbida del Tétano de acuerdo a los programas estándar

Condición de venta:  
Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018008839 emitido mediante Acta No. 06 de 2018, numeral 3.2.3.1 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181032653

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

### 3.2.3.9. MEGALOTECT CP 10 mL MEGALOTECT CP 50 mL

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



Expediente : 20048121  
Radicado : 20181081480 / 20181184905  
Fecha : 11/09/2018  
Interesado : Amarey Nova Medical S.A.  
Fabricante : Biotest AG

Composición: Cada 10 ml contiene proteína de plasma humano 500 mg, de la cual inmunoglobulina g (igg)= 96% con anticuerpos contra citomegalovirus 1000 u\* (\*unidades de la preparación de referencia del instituto paul erlich).

Cada frasco contiene proteína de plasma humano 2500 mg, de la cual inmunoglobulina g (igg)  $\geq$  96% con anticuerpos contra citomegalovirus 5000 u\* (\*unidades de la preparación de referencia del instituto paul erlich).

Forma Farmacéutica: Solución Concentrada Para Infusión

**Indicaciones:**

Profilaxis de las manifestaciones clínicas de la infección por citomegalovirus en pacientes sometidos a terapia inmunosupresora, particularmente en pacientes recipientes de transplante.

Profilaxis y tratamiento de la infección por citomegalovirus en el embarazo.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas homólogas, especialmente en los casos muy raros de deficiencia de IGA combinada con anticuerpos anti IGA.

**Precauciones y advertencias:**

Ciertos efectos secundarios adversos graves pueden asociarse a la velocidad de infusión. Ya que el aumento de la velocidad de infusión se relaciona con una tendencia al incremento de efectos adversos, los pacientes deben supervisarse durante todo el período de infusión y debe prestarse atención a la aparición de síntomas de reacciones adversas.

Reacciones adversas específicas pueden ocurrir con mayor frecuencia en:

- velocidades de infusión rápidas,

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



- pacientes con deficiencia de inmunoglobulina parcial o completa (hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia) con o sin deficiencia de iga,
- pacientes que reciben inmunoglobulina humana por primera vez o en casos raros de cambio de preparación de inmunoglobulina, o tras una pausa prolongada del tratamiento.

Se han descrito casos de insuficiencia renal aguda en pacientes que han recibido terapia con inmunoglobulina intravenosa. La mayoría de dichos casos presentaban factores de riesgo reconocidos como anomalías previas de la función renal, diabetes, volumen reducido de la sangre circulante, obesidad, medicaciones renotóxicas concomitantes o edad superior a los 65 años.

En todos los pacientes la administración de inmunoglobulina intravenosa requiere:

- una absorción suficiente de fluidos antes de iniciar la infusión con inmunoglobulina
- supervisión de la producción de orina
- supervisión del nivel de creatinina sérica (indicador de la función renal)
- evitar la medicación concomitante con diuréticos del asa (especialmente agentes emictorios)

En caso de anomalía de la función renal, debe considerarse la interrupción del tratamiento con inmunoglobulina.

Aunque estos informes de anomalía de la función renal e insuficiencia renal aguda se han asociado al uso de muchos productos con inmunoglobulina con licencia, los productos que contienen sacarosa como estabilizante parecen desproporcionadamente implicados. Por tanto, en pacientes de alto riesgo debe considerarse la administración de productos de inmunoglobulina sin sacarosa. Megalotect cp no contiene sacarosa. Además, el producto debe administrarse a la menor velocidad de infusión posible.

Cuando se administran especialidades farmacéuticas fabricadas con sangre humana o plasma, no pueden excluirse totalmente enfermedades causadas por la transmisión de patógenos, incluidos aquellos cuya naturaleza no se conoce en la actualidad. Para

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



reducir el riesgo de transmisión de material infeccioso, deben tomarse las siguientes medidas:

- selección de los donantes según criterios estrictos,
- pruebas de screening de donaciones individuales y pools de plasma para hbsag y anticuerpos anti vih y anti cmv,
- screening de pool de plasma para material genómico cmv.
- procedimientos de inactivación/eliminación durante el proceso de fabricación, validados con virus modelos. Dichos procedimientos se consideran eficaces con vih, cmv y vhb.

La inactivación/eliminación vírica puede tener un valor limitado con virus sin cubierta como vha o parvovirus b19.

Obsérvese la obligación de documentación según la legislación sobre transfusiones.

#### Conducción de vehículos y uso de maquinaria

No se tienen pruebas de que las inmunoglobulinas puedan afectar a la capacidad de conducir o usar maquinaria.

#### Embarazo y lactancia

La seguridad de esta especialidad farmacéutica durante el embarazo no se ha investigado en ensayos clínicos controlados, y por tanto debería administrarse a mujeres embarazadas y madres lactantes sólo tras una profunda evaluación de la relación beneficios/riesgos. La prolongada experiencia clínica con inmunoglobulinas no induce a esperar efectos secundarios durante el embarazo, sobre el feto o el neonato. Las inmunoglobulinas pasan a la leche materna y pueden contribuir a la transferencia de anticuerpos protectores al neonato.

#### Reacciones adversas:

Las verdaderas reacciones de hipersensibilidad son raras. Pueden ocurrir en los casos muy raros de deficiencia de IGA combinada con anticuerpos anti IGA.

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



La administración de inmunoglobulina puede causar en raras ocasiones una disminución de la tensión arterial con reacción anafiláctica (reacción de hipersensibilidad de tipo inmediato), incluso si el paciente no ha mostrado reacciones de hipersensibilidad en anteriores administraciones de inmunoglobulina.

A menudo pueden evitarse posibles complicaciones si se comprueba que:

- los pacientes no sean hipersensibles a la inmunoglobulina,
- el producto se administra lentamente (0,1 ml/kg peso corporal/hora),
- el paciente se supervisa atentamente durante todo el período de la infusión y se presta atención a la aparición de signos de efectos adversos. En especial, en los pacientes que reciben inmunoglobulina humana por primera vez, los que han sido tratados hasta entonces con una preparación de inmunoglobulina distinta o tras una prolongada pausa de tratamiento, debe prestarse atención a la aparición de posibles efectos adversos durante toda la primera infusión y durante la primera hora siguiente. El resto de pacientes deben supervisarse durante al menos 20 minutos tras la administración.

En caso de efectos secundarios, debe reducirse la velocidad de infusión o interrumpirse la misma. El tratamiento adecuado depende de la naturaleza y la gravedad del efecto secundario. En caso de shock, deben seguirse las recomendaciones médicas actuales para el tratamiento del shock

Interacciones:

Por favor informe a su médico o farmacéutico si usted está tomando, o tomó recientemente cualquier otro medicamento incluyendo medicamentos obtenidos sin prescripción.

Nota: ningún otro producto puede adicionarse a la solución de megalotect cp, ya que cualquier cambio en la concentración de electrolitos o el nivel de ph puede causar que las proteínas se precipiten o se desnaturalicen.

Vacunas de virus vivos atenuados: la administración de inmunoglobulina puede afectar por un período de por lo me-nos 6 semanas y hasta por 3 meses la eficacia de las vacunas de virus vivos atenuados tales como sarampión, rubéola, paperas y varicela. Después de la administración de megalotect cp, debería transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados.

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



En el caso de sarampión, este impedimento puede persistir por hasta 1 año. Por lo tanto los pacientes que reciben vacuna para sarampión deberían verificar su estado de anticuerpos.

Interferencia con los ensayos serológicos después de la inyección de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva en la sangre del paciente puede arrojar resultados positivos incorrectos en los ensayos serológicos. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitarios, por ejemplo a, b, d pueden interferir con algunos ensayos serológicos para anticuerpos de glóbulos rojos (por ejemplo, ensayo de coombs), recuento de reticulocitos y haptoglobina.

Vía de administración:  
Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Megalotect cp se le suministra a usted por parte de su médico tratante. La dosis usual es de 1 ml por kg de peso corporal y por día.

Megalotect cp es una solución para infusión intravenosa (infusión en una vena). Debería llevarse a temperatura ambiente o corporal antes de su uso. Megalotect cp se infundirá a una tasa de infusión inicial de 0.08 ml por kg de peso corporal por hora durante los primeros 10 minutos. Si se tolera bien, la tasa de administración puede incrementarse gradualmente hasta un máximo de 0.8 ml por kg de peso corporal por hora por el resto de la infusión.

La administración debería iniciarse en el día del trasplante. En caso de trasplante de médula ósea puede también preverse una iniciación de profilaxis hasta 10 días antes del trasplante, particularmente en pacientes cmv seropositivos. Un total de por lo menos 6 dosis únicas a intervalos de 2 a 3 semanas debería suministrarse. Su médico le informará acerca de todas las infusiones adicionales necesarias.

Condición de venta:  
Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018009599 emitido mediante Acta No. 08 de 2018, numeral 3.2.3.7 con

Acta No. 19 de 2018 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 fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con para continuar con la renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181081480

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

### **3.2.3.10 ADACEL® VACUNA COMBINADA DE TOXOIDES TETANICO Y DIFTERICO ADSORBIDOS CON COMPONENTE PERTUSIS.**

Expediente : 19986384  
Radicado : 20181028475 / 20181184047  
Fecha : 10/09/2018  
Interesado : Sanofi Pasteur S.A

Composición:

Cada vial conteniendo 0,5 mL de vacuna contiene:

- 5LF de Toxoide Tetánico
- 2LF de Toxoide Diftérico
- 2.5mcg de Toxoide Pertúsico
- 5mcg de Hemaglutinina filamentosa
- 5mcg de Fimbrias tipo 2 y 3

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

Inmunización de refuerzo activo para la prevención del tétanos, la difteria y la tos ferina como dosis única en personas de 4 a 64 años de edad

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad: La vacunación está contraindicada en personas con antecedentes de reacción sistémica de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Adacel® o de reacción potencialmente mortal tras una administración previa de la vacuna o de una vacuna que contenga uno o varios de los componentes de Adacel®.

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





Dada la incertidumbre sobre qué componente de la vacuna puede ser el causante, no debe administrarse ninguno de los componentes. Si se está considerando la posibilidad de administrar más vacunas, se puede remitir a dichas personas a un alergólogo para que realice una evaluación.

**Trastornos neurológicos agudos:** La administración de cualquier vacuna antipertussis, incluida Adacel®, está contraindicada en casos de encefalopatía (p.ej., coma, disminución del grado de consciencia, convulsiones prolongadas) de etiología desconocida que haya aparecido en los 7 días posteriores a la administración de una vacuna antipertussis.

**Precauciones y advertencias:**

**Generalidades:** Antes de administrar Adacel®, los profesionales de la salud deberán informar al receptor o al padre, madre o tutor de éste sobre los beneficios y los riesgos de la vacunación, preguntar sobre el estado de salud reciente del receptor, repasar sus antecedentes en busca de posibles casos de hipersensibilidad a la vacuna o a vacunas similares, revisar los antecedentes de vacunaciones, descartar la presencia de cualquier contraindicación a la vacunación y cumplir con todos los requisitos locales relativos a la información que se haya de dar al receptor o al tutor antes de la vacunación.

Es sumamente importante preguntar al receptor, al padre, la madre o el tutor por cualquier síntoma o signo de reacción adversa que pueda haberse presentado después de una dosis previa de la vacuna.

En las tasas y la intensidad de los episodios adversos que aparecen en los receptores del toxoide tetánico influyen la cantidad de dosis previas y el nivel de antitoxinas preexistentes. Como ocurre con cualquier vacuna, Adacel® puede no proteger al 100% de las personas vacunadas.

**Precauciones relacionadas con la vía de administración:** No administre Adacel® por inyección intravascular: asegúrese de que la aguja no penetre en un vaso sanguíneo. La vacuna no debe administrarse por vía intradérmica ni subcutánea. ADACEL® no debe administrarse en las nalgas.

**Enfermedades febriles o agudas:** En casos de enfermedad aguda o febril, deberá posponerse la vacunación, pero, en general, la presencia de enfermedades con febrícula no debe ser motivo para posponer la vacunación.

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



**Alteraciones hematológicas:** Debido a que toda inyección intramuscular puede causar un hematoma en el lugar de la aplicación en personas con trastornos hemorrágicos (como la hemofilia o la trombocitopenia) o en personas sometidas a tratamiento anticoagulante, no deben administrarse inyecciones intramusculares de Adacel® a dichas personas a menos que los posibles beneficios sean mayores que el riesgo de la administración. Si se decide administrar a dichas personas cualquier producto por vía intramuscular, deberá hacerse con precaución y tomando las medidas necesarias para evitar el riesgo de que se formen hematomas después de la inyección.

**Alteraciones inmunitarias:** Se deberá evaluar la posibilidad de que aparezcan reacciones alérgicas en personas sensibles a los componentes de la vacuna. Tras la administración de Adacel® pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad, incluso en personas sin antecedentes de hipersensibilidad a los componentes del producto.

Como sucede con otros productos, se deberán tener a mano una solución de clorhidrato de epinefrina (1:1.000) y otros fármacos apropiados para su uso inmediato si se produjeran reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad aguda.

Los profesionales de la salud deben estar familiarizados con las recomendaciones vigentes sobre el tratamiento inicial de la anafilaxis en entornos no hospitalarios, incluido el manejo adecuado de las vías respiratorias.

En las personas inmunocomprometidas (ya sea por enfermedad o por tratamiento) puede no obtenerse la respuesta inmunitaria esperada. Si es factible, deberá considerarse la posibilidad de demorar la vacunación hasta que hayan concluido los tratamientos inmunosupresores. No obstante, en las personas con inmunodeficiencia crónica (p.ej., en casos de infección por VIH) se recomienda la vacunación, aunque la formación de anticuerpos podría ser limitada.

**Alteraciones neurológicas:** No debe administrarse Adacel® a personas con trastornos neurológicos progresivos o inestables, epilepsia incontrolada o encefalopatía progresiva, hasta que se haya establecido un régimen de tratamiento, se haya estabilizado la afección y los beneficios sean claramente mayores que los riesgos.

Un estudio realizado por el Instituto de Medicina (IOM) de los Estados Unidos descubrió pruebas de una relación causal entre el toxoide tetánico y la neuritis braquial y el síndrome de Guillain-Barré (SGB). Cuando se haya presentado un SGB dentro de las 6 semanas posteriores a la administración previa de una vacuna que

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



contenga toxoide tetánico, la decisión de administrar Adacel® o cualquier vacuna que contenga toxoide tetánico deberá basarse en un análisis minucioso de los posibles beneficios y riesgos.

Se han notificado algunos casos de enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, mononeuropatías periféricas y mononeuropatías de pares craneales tras la administración de vacunas que contenían toxoide tetánico y/o diftérico, aunque el IOM llegó a la conclusión de que los datos no eran adecuados para confirmar o descartar la existencia de una relación causal entre esos trastornos y la vacunación.

**Mujeres embarazadas:** No se ha evaluado el efecto de Adacel® en el desarrollo del embrión y del feto. No se recomienda la vacunación durante el embarazo a menos que exista un riesgo seguro de contraer pertussis. Dado que la vacuna está inactivada, el riesgo para el embrión o el feto es improbable. Deberán evaluarse minuciosamente los beneficios frente a los riesgos de administrar Adacel® durante el embarazo cuando haya un probable riesgo de exposición a un contacto familiar o durante un brote en la comunidad.

**Madres lactantes:** No se ha evaluado el efecto de la administración de Adacel® durante la lactancia. Ya que Adacel® está inactivada, es improbable cualquier riesgo para la madre o el lactante. Sin embargo, no se ha estudiado el efecto sobre los lactantes de la administración de Adacel® a sus madres. Deben evaluarse los riesgos y los beneficios de la vacunación antes de tomar una decisión con respecto a la vacunación de una madre lactante.

**Reacciones adversas:**

**Reacciones adversas en los ensayos clínicos:** Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una vacuna no pueden compararse directamente con las obtenidas en los ensayos de otra vacuna y puede que no reflejen las tasas observadas en la práctica. Sin embargo, la información sobre reacciones adversas procedente de los ensayos clínicos sirve de base para identificar los episodios adversos que parecen estar relacionados con el uso de la vacuna y para estimar las tasas de dichos episodios. La inocuidad de Adacel® se evaluó en un total de 5.818 sujetos que recibieron una sola dosis de Adacel® en 6 ensayos clínicos (298 niños de 4 o más años de edad, 1.508 adolescentes, 2.842 adultos de menos de 65 años de edad y 1.170 adultos de 65 o más años de edad). La reacción más común en el lugar de la inyección (respuesta obtenida mediante interrogatorio) fue el dolor. La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección se produjeron en los 3 días siguientes a la vacunación y su duración media fue inferior a 3 días. La reacción sistémica más

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



frecuente fue el cansancio en los niños y el dolor de cabeza en los adolescentes y adultos (18 a 64 años). La reacción sistémica informada con más frecuencia fue mialgia en adultos de 65 o más años de edad. Se indicó la presencia de fiebre en menos del 10% de los vacunados. Estas reacciones fueron por lo general transitorias y de intensidad leve a moderada. Además, entre los adolescentes y adultos, la incidencia de reacciones sistémicas y en el lugar de la inyección tras la administración de Adacel® fue similar a la observada tras administrar una dosis de refuerzo de la vacuna Td. En los niños, la frecuencia de reacciones observadas en el lugar de la inyección y de la presencia de fiebre tras la administración de Adacel® fue considerablemente inferior a la observada tras administrar Quadracel® (DTaP-IPV) como dosis de refuerzo a niños de edades comprendidas entre los 4 y los 6 años. Excepto en el caso de la fiebre, las tasas de reacciones sistémicas observadas fueron similares en ambas vacunas. En la Tabla 1 se muestra la frecuencia de las reacciones sistémicas y en el lugar de la inyección (respuestas obtenidas mediante interrogatorio) en dos ensayos clínicos. Se informaron dos episodios adversos graves durante el estudio Td506 que se consideraron relacionados con la vacunación: un caso de migraña intensa con parálisis facial unilateral y un diagnóstico de compresión nerviosa en el cuello y el brazo izquierdo. Ambas afecciones se resolvieron de forma espontánea o con tratamiento.

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



**Tabla 1: Frecuencia (%) de reacciones (respuestas obtenidas mediante Interrogatorio) observadas en ensayos clínicos con niños, adolescentes y adultos entre 0 y 14 días después de recibir una única dosis de ADACEL®**

Reacciones (respuestas obtenidas mediante Interrogatorio)	Niños 4 - 6 años (N = 298)	Adolescentes 11 - 17 años (N = 1.184)	Adultos 18 - 64 años (N = 1.752)	Adultos 65 años o más (N = 1.153)
<b>Reacciones en el lugar de la inyección</b>				
Dolor	39,6	77,8	65,7	43,0
Hinchazón	24,2	20,9	21,0	18,1
Eritema	34,6	20,8	24,7	24,3
<b>Reacciones sistémicas</b>				
Fiebre (≥38,0°C)	8,7	5,0	1,4	0,5
Dolor de cabeza	16,4	43,7	33,9	18,2
Náuseas	9,4	13,3	9,2	N.S.*
Diarrea	14,4	10,3	10,3	N.S.*
Vómitos	8,1	4,6	3,0	N.S.*
Anorexia	21,5	N.S.*	N.S.*	N.S.*
Erupción cutánea	8,4	2,7	2,0	N.S.*
Dolor corporal o debilidad muscular† / mialgia‡	6,4	30,4	21,9	28,4
Articulaciones doloridas o inflamadas	4,0	11,3	9,1	N.S.*
Cansancio§ / malestar**	31,5	30,2	24,3	17,2
Escalofríos	7,1	15,1	8,1	N.S.*
Inflamación de los ganglios linfáticos axilares	5,4	6,6	6,5	N.S.*

\* No se solicitó mediante interrogatorio.

† Dolor corporal o debilidad muscular fue el término usado en el interrogatorio en los ensayos realizados en niños, adolescentes y adultos de 18 a 64 años de edad.

‡ Mialgia fue el término usado en el interrogatorio en el ensayo realizado en adultos de 65 o más años de edad.

§ Cansancio fue el término usado en el interrogatorio en los ensayos realizados en niños, adolescentes y adultos de 18 a 64 años de edad.

\*\* Malestar fue el término usado en el interrogatorio en el ensayo realizado en adultos de 65 o más años de edad.

**Tabla 2: Frecuencia (%) de reacciones (respuestas obtenidas mediante Interrogatorio) observadas en adolescentes y adultos tras una nueva administración de ADACEL® a los 5 y 10 años, respectivamente**

Reacciones (respuestas obtenidas mediante Interrogatorio)	Nueva administración de ADACEL®	
	Después de 5 años* Adolescentes y adultos 16 - 69 años (N = 544)	Después de 10 años† Adultos 20 - 72 años (N = 361)
<b>Reacciones en el lugar de la inyección</b>		
Dolor	87,6	87,8
Eritema / enrojecimiento	28,6	23,1
Hinchazón	25,6	20,5
<b>Reacciones sistémicas</b>		
Fiebre	6,5	4,2
Dolor de cabeza	53,2	40,6
Mialgia	61,0	60,1
Malestar	38,2	29,4

\* Reacciones adversas observadas entre 0 y 14 días después de la vacunación.

† Reacciones adversas observadas entre 0 y 7 días después de la vacunación.

Datos de la experiencia posterior a la comercialización: Durante el uso posterior a la comercialización de Adacel® se han notificado espontáneamente otros episodios adversos, que se indican a continuación. Debido a que estos episodios se han informado de forma voluntaria y proceden de una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna. Se decidió incluir estos episodios en el prospecto teniendo en cuenta uno o más de los factores siguientes:

1) gravedad del episodio, 2) frecuencia con que se comunicó, o 3) grado de relación causal con Adacel®.

Trastornos del sistema inmunitario: Reacción de hipersensibilidad (anafiláctica) (angioedema, edema, erupción cutánea, hipotensión) Trastornos del sistema nervioso: Parestesia, hipoestesia, síndrome de Guillain-Barré, neuritis braquial, parálisis facial, convulsiones, síncope, mielitis



Trastornos cardíacos: Miocarditis

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: Prurito, urticaria

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Miositis, espasmo muscular

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Tras la administración de Adacel® a adolescentes y adultos se han notificado reacciones extensas (>50 mm) en el lugar de la inyección, y la inflamación de la extremidad con extensión desde el lugar de la inyección hasta más allá de una o ambas articulaciones. Estas reacciones suelen comenzar dentro de las 24 a 72 horas posteriores a la vacunación, y pueden cursar 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 de la cantidad de dosis previas de vacuna antipertussis acelular recibidas. Moretones y abscesos estériles en el lugar de la inyección.

Interacciones:

Interacciones de la vacuna con otros medicamentos:

Los tratamientos inmunosupresores pueden interferir en el desarrollo de la respuesta inmunitaria esperada.

Administración simultánea de otras vacunas: Adacel® puede administrarse en adolescentes de 11 a 12 años simultáneamente con una dosis de vacuna antigripal inactivada trivalente y con una dosis de vacuna contra la hepatitis B.

El uso simultáneo de Adacel® y de la vacuna antigripal inactivada trivalente fue evaluado en un ensayo clínico en el que participaron 696 adultos de edades comprendidas entre los 19 y los 64 años. Los perfiles de inocuidad e inmunogenicidad en los adultos que recibieron las vacunas simultáneamente fueron similares a los observados cuando las vacunas se administraron en distintas ocasiones con un mes de diferencia.

El uso simultáneo de Adacel® y de la vacuna contra la hepatitis B se evaluó en un ensayo clínico en el que participaron 269 adolescentes de 11 a 12 años. Los perfiles de inocuidad e inmunogenicidad en los adolescentes que recibieron las vacunas simultáneamente fueron similares a los observados cuando las vacunas se administraron en distintas ocasiones con un mes de diferencia. No se observó interferencia alguna en las respuestas inmunitarias de cualquiera de los antígenos de la vacuna cuando se administraron adacel® y la vacuna contra la hepatitis B simultáneamente o por separado.

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



Las vacunas administradas simultáneamente deben inyectarse con jeringas distintas y en lugares diferentes, preferiblemente en distintas extremidades. Adacel® no debe mezclarse en una misma jeringa con otros productos de administración parenteral.

Vía de administración:  
Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

El calendario de vacunación con Adacel® deberá seguir las recomendaciones locales. Adacel® (0,5 mL) deberá administrarse como una dosis de refuerzo por vía intramuscular. Puede administrarse otra dosis de Adacel® para reforzar la inmunidad contra la difteria, el tétanos y la pertussis en intervalos de 5 a 10 años. El lugar preferible es el músculo deltoides. No deben administrarse dosis fraccionarias (dosis <0,5 mL). No se ha determinado el efecto de las dosis fraccionarias en cuanto a la seguridad y la eficacia.

El uso de Adacel® en el tratamiento de heridas propensas al tétanos debe seguir las recomendaciones locales.

Como se muestra en la Tabla 3, el Comité Asesor Nacional de Inmunización (NACI) de Canadá y el Comité Asesor de Prácticas de Inmunización (ACIP) de Estados Unidos han emitido directrices para la profilaxis del tétanos en el tratamiento rutinario de heridas.

Antecedentes de vacunación contra el tétanos	Heridas leves y limpias		Todas las demás heridas	
	Td*	IGT† (Humana)	Td*	IGT† (Humana)
Indeterminado o <3 dosis de una serie de vacunación‡	Si	No	Si	Si
≥3 dosis recibidas en una serie de vacunación‡	No§	No	No**	No††

\* Toxoides tetánico y diftérico tipo adulto.  
† Inmunoglobulina tetánica, administrada en lugar distinto del Td.  
‡ La vacunación primaria es como mínimo 3 dosis a intervalos de edad apropiados.  
§ Si se han pasado >10 años desde la última dosis de refuerzo.  
\*\* Si se han pasado >5 años desde la última dosis de refuerzo.  
†† Si se sabe que las personas tienen un estado de inmunodeficiencia humoral considerable (p.ej., VIH, agammaglobulinemia) ya que la respuesta inmunitaria al toxoide tetánico puede ser subóptima.

Debe realizarse un intento riguroso para determinar si un paciente ha concluido la vacunación primaria. Las personas que han concluido la vacunación primaria contra el tétanos y que tienen heridas leves y no contaminadas, deben recibir una dosis de refuerzo de una preparación con toxoide tetánico si no han recibido toxoide tetánico en los 10 años anteriores. En el caso de heridas propensas al tétanos (p.ej., heridas contaminadas con suciedad, heces, tierra y saliva, heridas punzantes, avulsiones y heridas ocasionadas por misiles, aplastamiento, quemaduras o congelación), es apropiada una dosis de refuerzo si el paciente no ha recibido una preparación con toxoide tetánico en los 5 años anteriores.

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



Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018008133 emitido mediante Acta No. 04 de 2018, numeral 3.2.3.2 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia para continuar con la renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica por Decreto 1782 de 2014
- Inserto versión Agosto 2012
- Información para prescribir versión Junio 2012

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 04 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:**

Cada vial conteniendo 0,5 mL de vacuna contiene:

- 5LF de Toxoide Tetánico
- 2LF de Toxoide Diftérico
- 2.5mcg de Toxoide Pertúsico
- 5mcg de Hemaglutinina filamentosa
- 5mcg de Fimbrias tipo 2 y 3

**Forma farmacéutica:** Suspensión inyectable

**Indicaciones:**

Inmunización de refuerzo activo para la prevención del tétanos, la difteria y la tos ferina como dosis única en personas de 4 a 64 años de edad

**Contraindicaciones:**

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





**Hipersensibilidad:** La vacunación está contraindicada en personas con antecedentes de reacción sistémica de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Adacel® o de reacción potencialmente mortal tras una administración previa de la vacuna o de una vacuna que contenga uno o varios de los componentes de Adacel®. Dada la incertidumbre sobre qué componente de la vacuna puede ser el causante, no debe administrarse ninguno de los componentes. Si se está considerando la posibilidad de administrar más vacunas, se puede remitir a dichas personas a un alergólogo para que realice una evaluación.

**Trastornos neurológicos agudos:** La administración de cualquier vacuna antipertussis, incluida Adacel®, está contraindicada en casos de encefalopatía (p.ej., coma, disminución del grado de consciencia, convulsiones prolongadas) de etiología desconocida que haya aparecido en los 7 días posteriores a la administración de una vacuna antipertussis.

**Precauciones y advertencias:**

**Generalidades:** Antes de administrar Adacel®, los profesionales de la salud deberán informar al receptor o al padre, madre o tutor de éste sobre los beneficios y los riesgos de la vacunación, preguntar sobre el estado de salud reciente del receptor, repasar sus antecedentes en busca de posibles casos de hipersensibilidad a la vacuna o a vacunas similares, revisar los antecedentes de vacunaciones, descartar la presencia de cualquier contraindicación a la vacunación y cumplir con todos los requisitos locales relativos a la información que se haya de dar al receptor o al tutor antes de la vacunación.

Es sumamente importante preguntar al receptor, al padre, la madre o el tutor por cualquier síntoma o signo de reacción adversa que pueda haberse presentado después de una dosis previa de la vacuna.

En las tasas y la intensidad de los episodios adversos que aparecen en los receptores del toxoide tetánico influyen la cantidad de dosis previas y el nivel de antitoxinas preexistentes. Como ocurre con cualquier vacuna, Adacel® puede no proteger al 100% de las personas vacunadas.

**Precauciones relacionadas con la vía de administración:** No administre Adacel® por inyección intravascular: asegúrese de que la aguja no penetre en un vaso sanguíneo.

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



**La vacuna no debe administrarse por vía intradérmica ni subcutánea. ADACEL® no debe administrarse en las nalgas.**

**Enfermedades febriles o agudas:** En casos de enfermedad aguda o febril, deberá posponerse la vacunación, pero, en general, la presencia de enfermedades con febrícula no debe ser motivo para posponer la vacunación.

**Alteraciones hematológicas:** Debido a que toda inyección intramuscular puede causar un hematoma en el lugar de la aplicación en personas con trastornos hemorrágicos (como la hemofilia o la trombocitopenia) o en personas sometidas a tratamiento anticoagulante, no deben administrarse inyecciones intramusculares de Adacel® a dichas personas a menos que los posibles beneficios sean mayores que el riesgo de la administración. Si se decide administrar a dichas personas cualquier producto por vía intramuscular, deberá hacerse con precaución y tomando las medidas necesarias para evitar el riesgo de que se formen hematomas después de la inyección.

**Alteraciones inmunitarias:** Se deberá evaluar la posibilidad de que aparezcan reacciones alérgicas en personas sensibles a los componentes de la vacuna. Tras la administración de Adacel® pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad, incluso en personas sin antecedentes de hipersensibilidad a los componentes del producto.

**Como sucede con otros productos, se deberán tener a mano una solución de clorhidrato de epinefrina (1:1.000) y otros fármacos apropiados para su uso inmediato si se produjeran reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad aguda.**

**Los profesionales de la salud deben estar familiarizados con las recomendaciones vigentes sobre el tratamiento inicial de la anafilaxis en entornos no hospitalarios, incluido el manejo adecuado de las vías respiratorias.**

**En las personas inmunocomprometidas (ya sea por enfermedad o por tratamiento) puede no obtenerse la respuesta inmunitaria esperada. Si es factible, deberá considerarse la posibilidad de demorar la vacunación hasta que hayan concluido los tratamientos inmunosupresores. No obstante, en las personas con inmunodeficiencia crónica (p.ej., en casos de infección por VIH) se recomienda la vacunación, aunque la formación de anticuerpos podría ser limitada.**

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



**Alteraciones neurológicas:** No debe administrarse Adacel® a personas con trastornos neurológicos progresivos o inestables, epilepsia incontrolada o encefalopatía progresiva, hasta que se haya establecido un régimen de tratamiento, se haya estabilizado la afección y los beneficios sean claramente mayores que los riesgos.

Un estudio realizado por el Instituto de Medicina (IOM) de los Estados Unidos descubrió pruebas de una relación causal entre el toxoide tetánico y la neuritis braquial y el síndrome de Guillain-Barré (SGB). Cuando se haya presentado un SGB dentro de las 6 semanas posteriores a la administración previa de una vacuna que contenga toxoide tetánico, la decisión de administrar Adacel® o cualquier vacuna que contenga toxoide tetánico deberá basarse en un análisis minucioso de los posibles beneficios y riesgos.

Se han notificado algunos casos de enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, mononeuropatías periféricas y mononeuropatías de pares craneales tras la administración de vacunas que contenían toxoide tetánico y/o diftérico, aunque el IOM llegó a la conclusión de que los datos no eran adecuados para confirmar o descartar la existencia de una relación causal entre esos trastornos y la vacunación.

**Mujeres embarazadas:** No se ha evaluado el efecto de Adacel® en el desarrollo del embrión y del feto. No se recomienda la vacunación durante el embarazo a menos que exista un riesgo seguro de contraer pertussis. Dado que la vacuna está inactivada, el riesgo para el embrión o el feto es improbable. Deberán evaluarse minuciosamente los beneficios frente a los riesgos de administrar Adacel® durante el embarazo cuando haya un probable riesgo de exposición a un contacto familiar o durante un brote en la comunidad.

**Madres lactantes:** No se ha evaluado el efecto de la administración de Adacel® durante la lactancia. Ya que Adacel® está inactivada, es improbable cualquier riesgo para la madre o el lactante. Sin embargo, no se ha estudiado el efecto sobre los lactantes de la administración de Adacel® a sus madres. Deben evaluarse los riesgos y los beneficios de la vacunación antes de tomar una decisión con respecto a la vacunación de una madre lactante.

**Reacciones adversas:**

**Reacciones adversas en los ensayos clínicos:** Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones

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



adversas observadas en los ensayos clínicos de una vacuna no pueden compararse directamente con las obtenidas en los ensayos de otra vacuna y puede que no reflejen las tasas observadas en la práctica. Sin embargo, la información sobre reacciones adversas procedente de los ensayos clínicos sirve de base para identificar los episodios adversos que parecen estar relacionados con el uso de la vacuna y para estimar las tasas de dichos episodios. La inocuidad de Adacel® se evaluó en un total de 5.818 sujetos que recibieron una sola dosis de Adacel® en 6 ensayos clínicos (298 niños de 4 o más años de edad, 1.508 adolescentes, 2.842 adultos de menos de 65 años de edad y 1.170 adultos de 65 o más años de edad). La reacción más común en el lugar de la inyección (respuesta obtenida mediante interrogatorio) fue el dolor. La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección se produjeron en los 3 días siguientes a la vacunación y su duración media fue inferior a 3 días. La reacción sistémica más frecuente fue el cansancio en los niños y el dolor de cabeza en los adolescentes y adultos (18 a 64 años). La reacción sistémica informada con más frecuencia fue mialgia en adultos de 65 o más años de edad. Se indicó la presencia de fiebre en menos del 10% de los vacunados. Estas reacciones fueron por lo general transitorias y de intensidad leve a moderada. Además, entre los adolescentes y adultos, la incidencia de reacciones sistémicas y en el lugar de la inyección tras la administración de Adacel® fue similar a la observada tras administrar una dosis de refuerzo de la vacuna Td. En los niños, la frecuencia de reacciones observadas en el lugar de la inyección y de la presencia de fiebre tras la administración de Adacel® fue considerablemente inferior a la observada tras administrar Quadracel® (DTaP-IPV) como dosis de refuerzo a niños de edades comprendidas entre los 4 y los 6 años. Excepto en el caso de la fiebre, las tasas de reacciones sistémicas observadas fueron similares en ambas vacunas. En la Tabla 1 se muestra la frecuencia de las reacciones sistémicas y en el lugar de la inyección (respuestas obtenidas mediante interrogatorio) en dos ensayos clínicos. Se informaron dos episodios adversos graves durante el estudio Td506 que se consideraron relacionados con la vacunación: un caso de migraña intensa con parálisis facial unilateral y un diagnóstico de compresión nerviosa en el cuello y el brazo izquierdo. Ambas afecciones se resolvieron de forma espontánea o con tratamiento.

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



**Tabla 1: Frecuencia (%) de reacciones (respuestas obtenidas mediante Interrogatorio) observadas en ensayos clínicos con niños, adolescentes y adultos entre 0 y 14 días después de recibir una única dosis de ADACEL®**

Reacciones (respuestas obtenidas mediante Interrogatorio)	Niños 4 - 6 años (N = 298)	Adolescentes 11 - 17 años (N = 1.184)	Adultos 18 - 64 años (N = 1.752)	Adultos 65 años o más (N = 1.153)
<b>Reacciones en el lugar de la inyección</b>				
Dolor	39,6	77,8	65,7	43,0
Hinchazón	24,2	20,9	21,0	18,1
Eritema	34,6	20,8	24,7	24,3
<b>Reacciones sistémicas</b>				
Fiebre (≥38,0°C)	8,7	5,0	1,4	0,5
Dolor de cabeza	16,4	43,7	33,9	18,2
Náuseas	9,4	13,3	9,2	N.S.*
Diarrea	14,4	10,3	10,3	N.S.*
Vómitos	8,1	4,6	3,0	N.S.*
Anorexia	21,5	N.S.*	N.S.*	N.S.*
Erupción cutánea	8,4	2,7	2,0	N.S.*
Dolor corporal o debilidad muscular† / mialgia‡	6,4	30,4	21,9	28,4
Articulaciones doloridas o inflamadas	4,0	11,3	9,1	N.S.*
Cansancio§ / malestar**	31,5	30,2	24,3	17,2
Escalofríos	7,1	15,1	8,1	N.S.*
Inflamación de los ganglios linfáticos axilares	5,4	6,6	6,5	N.S.*

\* No se solicitó mediante interrogatorio.

† Dolor corporal o debilidad muscular fue el término usado en el interrogatorio en los ensayos realizados en niños, adolescentes y adultos de 18 a 64 años de edad.

‡ Mialgia fue el término usado en el interrogatorio en el ensayo realizado en adultos de 65 o más años de edad.

§ Cansancio fue el término usado en el interrogatorio en los ensayos realizados en niños, adolescentes y adultos de 18 a 64 años de edad.

\*\* Malestar fue el término usado en el interrogatorio en el ensayo realizado en adultos de 65 o más años de edad.

**Tabla 2: Frecuencia (%) de reacciones (respuestas obtenidas mediante Interrogatorio) observadas en adolescentes y adultos tras una nueva administración de ADACEL® a los 5 y 10 años, respectivamente**

Reacciones (respuestas obtenidas mediante Interrogatorio)	Nueva administración de ADACEL®	
	Después de 5 años* Adolescentes y adultos 16 - 69 años (N = 544)	Después de 10 años† Adultos 20 - 72 años (N = 361)
<b>Reacciones en el lugar de la inyección</b>		
Dolor	87,6	87,8
Eritema / enrojecimiento	28,6	23,1
Hinchazón	25,6	20,5
<b>Reacciones sistémicas</b>		
Fiebre	6,5	4,2
Dolor de cabeza	53,2	40,6
Mialgia	61,0	60,1
Malestar	38,2	29,4

\* Reacciones adversas observadas entre 0 y 14 días después de la vacunación.

† Reacciones adversas observadas entre 0 y 7 días después de la vacunación.

**Datos de la experiencia posterior a la comercialización:** Durante el uso posterior a la comercialización de Adacel® se han notificado espontáneamente otros episodios adversos, que se indican a continuación. Debido a que estos episodios se han informado de forma voluntaria y proceden de una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna. Se decidió incluir estos episodios en el prospecto teniendo en cuenta uno o más de los factores siguientes:

1) gravedad del episodio, 2) frecuencia con que se comunicó, o 3) grado de relación causal con Adacel®.

**Trastornos del sistema inmunitario:** Reacción de hipersensibilidad (anafiláctica) (angioedema, edema, erupción cutánea, hipotensión) **Trastornos del sistema nervioso:** Parestesia, hipoestesia, síndrome de Guillain-Barré, neuritis braquial, parálisis facial, convulsiones, síncope, mielitis



**Trastornos cardíacos: Miocarditis**

**Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: Prurito, urticaria**

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Miositis, espasmo muscular**

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Tras la administración de Adacel® a adolescentes y adultos se han notificado reacciones extensas (>50 mm) en el lugar de la inyección, y la inflamación de la extremidad con extensión desde el lugar de la inyección hasta más allá de una o ambas articulaciones. Estas reacciones suelen comenzar dentro de las 24 a 72 horas posteriores a la vacunación, y pueden cursar 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 de la cantidad de dosis previas de vacuna antipertussis acelular recibidas. Moretones y abscesos estériles en el lugar de la inyección.**

**Interacciones:**

**Interacciones de la vacuna con otros medicamentos:**

**Los tratamientos inmunosupresores pueden interferir en el desarrollo de la respuesta inmunitaria esperada.**

**Administración simultánea de otras vacunas: Adacel® puede administrarse en adolescentes de 11 a 12 años simultáneamente con una dosis de vacuna antigripal inactivada trivalente y con una dosis de vacuna contra la hepatitis B.**

**El uso simultáneo de Adacel® y de la vacuna antigripal inactivada trivalente fue evaluado en un ensayo clínico en el que participaron 696 adultos de edades comprendidas entre los 19 y los 64 años. Los perfiles de inocuidad e inmunogenicidad en los adultos que recibieron las vacunas simultáneamente fueron similares a los observados cuando las vacunas se administraron en distintas ocasiones con un mes de diferencia.**

**El uso simultáneo de Adacel® y de la vacuna contra la hepatitis B se evaluó en un ensayo clínico en el que participaron 269 adolescentes de 11 a 12 años. Los perfiles de inocuidad e inmunogenicidad en los adolescentes que recibieron las vacunas simultáneamente fueron similares a los observados cuando las vacunas se administraron en distintas ocasiones con un mes de diferencia. No se observó interferencia alguna en las respuestas inmunitarias de cualquiera de**

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



los antígenos de la vacuna cuando se administraron adacel® y la vacuna contra la hepatitis B simultáneamente o por separado.

Las vacunas administradas simultáneamente deben inyectarse con jeringas distintas y en lugares diferentes, preferiblemente en distintas extremidades. Adacel® no debe mezclarse en una misma jeringa con otros productos de administración parenteral.

**Vía de administración:**  
Intramuscular

**Dosificación y Grupo etario:**

El calendario de vacunación con Adacel® deberá seguir las recomendaciones locales. Adacel® (0,5 mL) deberá administrarse como una dosis de refuerzo por vía intramuscular. Puede administrarse otra dosis de Adacel® para reforzar la inmunidad contra la difteria, el tétanos y la pertussis en intervalos de 5 a 10 años. El lugar preferible es el músculo deltoides. No deben administrarse dosis fraccionarias (dosis <0,5 mL). No se ha determinado el efecto de las dosis fraccionarias en cuanto a la seguridad y la eficacia.

El uso de Adacel® en el tratamiento de heridas propensas al tétanos debe seguir las recomendaciones locales.

Como se muestra en la Tabla 3, el Comité Asesor Nacional de Inmunización (NACI) de Canadá y el Comité Asesor de Prácticas de Inmunización (ACIP) de Estados Unidos han emitido directrices para la profilaxis del tétanos en el tratamiento rutinario de heridas.

Antecedentes de vacunación contra el tétanos	Heridas leves y limpias		Todas las demás heridas	
	Td*	IGT† (Humana)	Td*	IGT† (Humana)
Indeterminado o <3 dosis de una serie de vacunación‡	Si	No	Si	Si
≥3 dosis recibidas en una serie de vacunación‡	No§	No	No**	No††

\* Toxoides tetánico y diftérico tipo adulto.

† Inmunoglobulina tetánica, administrada en lugar distinto del Td.

‡ La vacunación primaria es como mínimo 3 dosis a intervalos de edad apropiados.

§ Si se han pasado >10 años desde la última dosis de refuerzo.

\*\* Si se han pasado >5 años desde la última dosis de refuerzo.

†† Si se sabe que las personas tienen un estado de inmunodeficiencia humoral considerable (p.ej., VIH, agammaglobulinemia) ya que la respuesta inmunitaria al toxoide tetánico puede ser subóptima.

Debe realizarse un intento riguroso para determinar si un paciente ha concluido la vacunación primaria. Las personas que han concluido la vacunación primaria contra el tétanos y que tienen heridas leves y no contaminadas, deben recibir una dosis de refuerzo de una preparación con toxoide tetánico si no han recibido toxoide tetánico en los 10 años anteriores. En el caso de heridas propensas al tétanos (p.ej., heridas contaminadas con suciedad, heces, tierra y

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



saliva, heridas punzantes, avulsiones y heridas ocasionadas por misiles, aplastamiento, quemaduras o congelación), es apropiada una dosis de refuerzo si el paciente no ha recibido una preparación con toxoide tetánico en los 5 años anteriores.

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

**Norma farmacológica: 18.1.1.0.N30**

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión Agosto 2012 y la Información para prescribir versión Junio 2012

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 y allegarlos en la solicitud de renovación de registro sanitario

### **3.2.3.11 NEURONOX® 100 UI**

Expediente : 20049559  
Radicado : 20181096862 / 20181187713  
Fecha : 14/09/2018  
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A  
Fabricante : Medytonx Inc.

Composición: Cada vial contiene 100UI de Toxina Botulínica Tipo A Purificada Del Clostridium Botulinum (Cepa Hall)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías:

Oftalmología: Blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía, estrabismo y distonía focal.

Neurología: Coadyuvante o alternativo en parálisis cerebral, tremor esencial que no

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





ha respondido a otros tratamientos orales, espasticidad, distonías, mioclonías que cursen con fenómenos distónicos, espasmo hemifacial, cefalea tensional, torticollis espasmódica.

Urología: Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga.

Otorrinolaringología: Temblor palatal esencial, disfonía espasmódica.

Dermatología: Hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales.

Traumatología/ortopedia: Coadyuvante en padecimientos espásticos, de cuello y espina dorsal asociado a contracturas patológicas que no han respondido a ninguna otra medida terapéutica.

Bruxismo temporo – maxilar.

Proctología: Fisura anal.

Gastroenterología: Acalasia en casos de que no pueda hacerse dilatación neumática o cirugía.

Tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales.

Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica

Contraindicaciones:

Neuronox® está contraindicado en individuos con hipersensibilidad conocida a la toxina botulínica tipo A o a cualquiera de sus excipientes, en presencia de miastenia gravis o síndrome de Lambert-Eaton, en presencia de infección en el sitio (o sitios) de inyección propuesto(s).

Neuronox® en el tratamiento de la hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga, disfunción de la vejiga, está también contraindicado en pacientes con infección del tracto urinario y en pacientes con retención urinaria aguda quienes no se realizan rutinariamente limpieza con auto-cateterización intermitente (CIC).

Precauciones y Advertencias:

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



Como el ingrediente activo del Neuronox® es la Toxina Botulínica Tipo A de Clostridium botulinum (neurotoxina derivada del Clostridium botulinum), la dosis y la frecuencia de administración recomendadas deben observarse con total precaución.

La seguridad y el uso efectivo de Neuronox® depende del correcto almacenamiento del producto, de la selección de una correcta dosis, y de la ejecución de técnicas apropiadas de reconstitución y aplicación de técnicas de administración.

Los médicos que administren Neuronox® deben conocer la anatomía neuromuscular del área involucrada, así como las alteraciones anatómicas causadas por procedimientos quirúrgicos previos. Deben evitarse las inyecciones de Neuronox® en estructuras anatómicas vulnerables.

Se requiere el conocimiento de las técnicas electromiográficas estándares para la administración del Neuronox®. No deben excederse ni la dosis ni la frecuencia de administración recomendadas para Neuronox®.

Debe tenerse precaución cuando Neuronox® se utiliza en presencia de inflamación en el sitio de inyección propuesto o cuando existe debilidad o atrofia excesiva en el músculo objetivo.

Como se espera con cualquier procedimiento que involucra inyecciones, se han reportado eventos de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematoma asociado con la inyección de toxina botulínica, incluyendo Neuronox®. Igualmente, el dolor y/o la ansiedad asociados con la aguja han resultado en respuesta vasovagal, incluyendo hipotensión sintomática temporal y síncope.

El Neuronox® debe ser administrado cuidadosamente en pacientes que estén bajo tratamiento con relajantes musculares (espectinomicina HCl, baclofeno, etc.), aminoglicósidos (sulfato de gentamicina, sulfato de neomicina, etc.), antibióticos polipéptidos (sulfato de polimixina B, etc.), antibióticos a base de tetraciclina, antibióticos a base de lincomicina (lincosamidas), agentes anticolinérgicos (butilbromuro de escopolamina, trihexifenidilo HCl, etc.), benzodiazepinas y medicamentos similares (diazepam, etizolam, etc.), medicamentos a base de benzamida (triapida HCl, sulpirida, etc.). Se puede aumentar la relajación muscular o se puede aumentar el riesgo de disfagia.

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



En algunos casos, se puede observar el efecto de la toxina botulínica, incluyendo Neuronox®, más allá del sitio de inyección. Se han reportado síntomas consistentes con el mecanismo de acción de la toxina botulínica, algunas horas o semanas posteriores a la inyección, incluyendo: astenia, debilidad muscular general, diplopía, ptosis, disfagia, disartria, debilidad facial, dificultad para hablar y deglutir, constipación, incontinencia urinaria, neumonía por aspiración y dificultad respiratoria. Estas reacciones pueden ser factores que atenten contra la vida, aunque también pueden ocurrir en pacientes con enfermedades de base y co-morbilidades que pudieran hacerlos susceptibles a sufrir dichos síntomas y en pacientes tratados contra la espasticidad y otras condiciones, a los que se les han administrado altas dosis. Los pacientes (o sus cuidadores) deben ser advertidos de que deben buscar ayuda médica inmediata, en caso de presentarse alguna alteración en la deglución, el habla, la respiración o alguna otra condición asociada al uso de Neuronox®.

Eventos adversos serios, incluyendo resultados fatales, fueron reportados en pacientes que utilizaron otras toxinas botulínicas, cuando se inyectaron directamente en las glándulas salivares, región orofaríngea, esófago y estómago. No se han establecido la seguridad y eficacia para las indicaciones relacionadas con estos sitios de inyección. Algunos pacientes mostraron disfagia preexistente o debilidad significativa. El neumotórax asociado al proceso de inyección fue reportado luego de la administración de toxina botulínica cerca al tórax. Debe tenerse precaución cuando el Neuronox® es inyectado cerca a los pulmones, especialmente en los ápices. No se han comprobado aún, ni la seguridad ni la eficacia de Neuronox® para el tratamiento de blefaroespasmos, espasmo hemifacial y distonía cervical idiopática en niños menores de 12 años. No se han evaluado aún, ni la seguridad ni la eficacia de Neuronox® para el tratamiento de hiperhidrosis primaria de axila en niños menores de 18 años.

La disminución del parpadeo, luego de la inyección de toxina botulínica en el músculo orbicular, puede resultar en exposición de la córnea, defecto epitelial persistente y úlceras de la córnea, especialmente en pacientes con desórdenes del nervio craneal VII. Se debe realizar un examen meticuloso de la sensación de la córnea en ojos con cirugías previas; la inyección en el área del párpado inferior no debe aplicarse para evitar ectropión; y debe administrarse un tratamiento efectivo para cualquier defecto epitelial, incluyendo gotas para protección ocular, ungüentos, lentes de contacto, geles o cobertura del ojo con gasa u otros medios. Debido a la actividad anticolinérgica de la toxina botulínica, se debe tener precaución durante el tratamiento a pacientes con riesgo de glaucoma por el cierre angular, incluyendo pacientes con ángulos anatómicamente estrechos.

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



El tratamiento con toxina botulínica, no es eficaz para el estrabismo paralítico crónico, excepto para reducir la contractura del antagonista en conjunto con la reparación quirúrgica. Además, todavía existen dudas con la eficacia de la terapia con la toxina botulínica en desviaciones de más de 50 dioptrías de prisma, en estrabismo restrictivo, en el síndrome de Duane con debilidad del recto lateral y en el estrabismo secundario, causado por excesiva resección quirúrgica del antagonista. Es posible que se requieran varias inyecciones a lo largo del tiempo, para incrementar la eficacia. Durante la administración de otra toxina botulínica para el tratamiento del estrabismo, se presentaron varios casos de hemorragia retrobulbar, comprometiendo la circulación retinal, debido a la penetración de la aguja en la órbita. También se ha presentado la penetración del globo ocular con agujas. Es necesario realizar una oftalmoscopia, para poder diagnosticar apropiadamente esta condición. Luego de inducir la parálisis en los músculos extraoculares, se puede presentar desorientación espacial, visión doble o desequilibrio postural. Estos síntomas pueden mejorar cubriendo el ojo afectado.

En raras ocasiones, se han reportado reacciones serias y/o inmediatas de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia y enfermedad del suero, pero se han reportado algunas otras manifestaciones de hipersensibilidad como sarpullido, edema de tejidos blandos y disnea, luego del uso de toxina botulínica, ya sea como medicamento único o en combinación con productos asociados a reacciones similares. En caso de una reacción similar, no se deben aplicar inyecciones adicionales y debe implementarse inmediatamente una terapia médica apropiada. Se reportó un caso fatal de anafilaxia asociado a la inyección de toxina botulínica diluida inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. No se ha determinado la causalidad de la toxina botulínica, de la lidocaína o de ambos.

Las personas con enfermedades neuropáticas del sistema nervioso periférico (como la esclerosis lateral amiotrófica o la neuropatía motora) o trastornos de las uniones neuromusculares (como la miastenia gravis o el síndrome de Lambert-Eaton), pueden estar en mayor riesgo de experimentar efectos sistémicos clínicamente significativos, incluyendo disfagia grave y compromiso respiratorio, por dosis típicas de toxina botulínica. La literatura médica publicada sobre inyección de otras toxinas botulínicas indica muy pocos casos de administración de toxina botulínica en pacientes con enfermedades neuromusculares conocidas o desconocidas, en las que los pacientes muestran extrema sensibilidad a los efectos sistémicos de las dosis clínicas típicas. En algunos de esos casos, la disfagia tuvo una duración de varios meses y dicha condición requirió la colocación de un tubo de alimentación gástrica. Al ser expuestos

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



a dosis sumamente elevadas, los pacientes con trastornos neurológicos (como parálisis cerebral pediátrica o espasticidad del adulto) también pueden llegar a presentar un aumento del riesgo de efectos sistémicos clínicamente significativos.

La disfagia es un evento adverso frecuentemente reportado, luego de tratar pacientes con distonía cervical, con todos los tipos de toxinas botulínicas. Se deberá informar a los pacientes con distonía cervical sobre la posibilidad de experimentar disfagia que puede ser leve, pero podría ser grave. En esos pacientes, existen pocos reportes de casos de disfagia grave, suficientes para justificar la inserción de un tubo de alimentación gástrica. Puede que la disfagia persista por dos a tres semanas después de la inyección, pero se ha reportado una duración de hasta 5 meses después de la inyección. Existen pocos reportes de casos en los que, luego de presentarse un diagnóstico de disfagia, el paciente haya desarrollado neumonía por aspiración y finalmente muriera. Las inyecciones en el músculo elevador de la escápula pueden asociarse a un riesgo aumentado de infección de las vías aéreas y disfagia. Al mismo tiempo, la disfagia ha resultado en una menor ingestión de comida sólida y líquidos y con esto, en la pérdida de peso y deshidratación. Estos pacientes con disfagia subclínica pueden tener un mayor riesgo de sufrir disfagia severa luego de la inyección de toxina botulínica. Limitar la dosis inyectada en ambos músculos esternocleidomastoideos a menos de 100 U puede reducir la incidencia de disfagia. Se ha reportado que los pacientes con menos masa muscular en el cuello o los pacientes que reciben inyecciones bilaterales en los esternocleidomastoideos presentan mayor riesgo de disfagia. La disfagia es atribuible a la difusión localizada de la toxina a la musculatura esofágica. Se deberá aconsejar a los pacientes o cuidadores que busquen atención médica inmediata, en caso de presentar trastornos de la deglución, del habla o de tipo respiratorio.

Han existido muy pocos informes de eventos adversos que afecten el sistema cardiovascular, incluyendo arritmia y ataque cardíaco; algunos de ellos con consecuencias fatales. Algunos de estos pacientes muestran un riesgo cardíaco preexistente o enfermedad cardiovascular. La relación exacta de estos eventos con la inyección de toxina botulínica no ha sido establecida. Debe tenerse precaución cuando se administre el producto a pacientes con alguna enfermedad cardiovascular preexistente.

En pacientes con compromiso de la función respiratoria y que han sido tratados con otra toxina botulínica para la espasticidad de miembros superiores, se presentaron informes de disminución de la función pulmonar e infección del tracto respiratorio superior y bronquitis. En pacientes con hiperactividad del detrusor, asociada con

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



alguna condición neurológica tratada con toxina botulínica, se reportó una disminución de la función pulmonar.

Se han reportado crisis convulsivas nuevas o recurrentes, generalmente en pacientes susceptibles a presentar esta clase de eventos, aunque su relación exacta con la inyección de toxina botulínica sigue siendo desconocida.

El uso de toxina botulínica para el tratamiento de la espasticidad focal solamente ha sido estudiado en asociación con los regímenes de atención usuales y no pretende reemplazar dichas opciones de tratamiento. La toxina botulínica probablemente no es eficiente para mejorar el rango de movimiento de articulaciones con una contractura fija. La toxina botulínica no debe ser usada para el tratamiento de la espasticidad focal en extremidades inferiores o en pacientes luego de un ataque cerebrovascular, si no se espera que la reducción del tono muscular mejore la función (marcha) o los síntomas (alivio del dolor). Se debe tener precaución cuando se use la toxina botulínica para el tratamiento de pacientes con espasticidad causada por un ataque cerebrovascular, ya que existe un mayor riesgo de caída. El tratamiento con toxina botulínica debe ser iniciado en pacientes ancianos con antecedentes de ataque cerebrovascular y co-morbilidades significativas, solamente cuando se espere que los beneficios superen los posibles riesgos. En raras ocasiones, se han presentado reportes espontáneos de muerte, ocasionalmente asociados a neumonía por aspiración, en niños con parálisis cerebral severa, luego de un tratamiento con toxina botulínica. Se debe tener precaución cuando se traten pacientes pediátricos con debilidad neurológica significativa, disfagia o historia reciente de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar.

En pacientes con distonía espasmódica, que deban ser sometidos a cirugía electiva con anestesia general, debe evitarse el tratamiento con toxina botulínica, dado que dicha toxina relaja las cuerdas vocales e incrementa potencialmente, el riesgo de aspiración perioperatoria. Se recomienda que este procedimiento lo realicen médicos experimentados y en instalaciones debidamente preparadas para el manejo de posibles complicaciones.

En pacientes con hiperhidrosis primaria de axila, se deben evaluar posibles causas de hiperhidrosis secundaria, con el fin de evitar el tratamiento sintomático sin haber hecho un diagnóstico exacto o haber sido tratada la causa subyacente.

En pacientes con hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga, tratados con toxina botulínica, se deben tomar todas las precauciones para realizar una cistoscopia. A los

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



pacientes sin cateterismo, se les debe evaluar la orina residual luego de hacer micción, dos semanas después del tratamiento y en forma periódica de ahí en adelante, hasta alcanzar 12 semanas. A los pacientes se les debe indicar que consulten al médico, en caso de presentar dificultades urinarias, ya que pueden necesitar cateterismo. Debido al riesgo de retención urinaria, solamente deben ser considerados para el tratamiento, los pacientes que estén dispuestos o sean aptos para iniciar la cateterización post-tratamiento, en caso de ser necesario. Los pacientes con hiperactividad neurogénica del músculo detrusor pueden presentar disreflexia autonómica asociada al procedimiento y esta condición puede requerir terapia médica inmediata.

Debe tenerse precaución cuando se utilice toxina botulínica en pacientes con inflamación en el sitio de inyección, asimetría facial pronunciada, ptosis, dermatocalasis excesiva, cicatrices dérmicas profundas, piel sebácea gruesa o imposibilidad de disminuir significativamente las líneas glabellares, con estiramiento físico.

A pesar de que los factores que predisponen la formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina botulínica no han sido bien caracterizados, se sabe que dichos factores pueden reducir la efectividad del tratamiento con Neuronox®, inhibiendo la actividad biológica de la toxina. La posibilidad de formación de anticuerpos puede ser minimizada inyectando las menores dosis efectivas, debidamente administradas con el intervalo más alto posible, entre una inyección y otra.

Neuronox® contiene albúmina sérica humana, un derivado de la sangre o el suero humano. La transmisión de enfermedades infecciosas por medio de agentes infecciosos no debe ser excluida totalmente; sin embargo, y teniendo en cuenta la apropiada selección del donante y el proceso de manufactura del producto, existe un riesgo extremadamente bajo de transmisión de enfermedades virales.

#### Reacciones Adversas:

En general, las reacciones adversas se observan durante la primera semana luego de la inyección. A pesar de que son reacciones generalmente temporales, pueden durar varios meses (o incluso más tiempo).

El dolor relacionado con la aguja, trastornos del sistema nervioso, paresia facial, trastornos oculares, ptosis del párpado, ansiedad, pueden resultar en respuestas

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



vasovagales (incluyendo, por ejemplo, síncope, hipotensión), que pueden requerir tratamiento médico adecuado.

Tanto el dolor local, como la infección, inflamación, sensibilidad, hinchazón, eritema, y/o sangrado/moretos en el sitio de aplicación o en los músculos adyacentes, pueden estar asociados con la inyección. La debilidad local del músculo(s) inyectado(s) representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica. Sin embargo, la debilidad de los músculos cercanos también puede ocurrir debido a la distribución/difusión de la toxina. Cuando se inyecta en pacientes con blefaroespasmos o distonía cervical, algunos músculos distantes del sitio de inyección pueden mostrar un incremento en el jitter electrofisiológico (variación rápida en la forma de una onda), que no está asociado con debilidad clínica u otros tipos de anomalías electrofisiológicas.

Se han conocido reportes espontáneos de muerte, algunas veces asociada a disfagia, neumonía u otro tipo de debilidad significativa o anafilaxis, posterior al tratamiento con toxina botulínica.

También ha habido informes aislados de alteraciones que afectan el sistema cardiovascular, incluyendo arritmia e infarto de miocardio, algunos con resultados fatales. La relación exacta de estos eventos con la inyección de toxina botulínica no se ha establecido.

Los siguientes eventos han sido reportados con otras toxinas botulínicas, pero se desconoce la relación causal con la inyección de la toxina botulínica: Rash cutáneo (incluyendo eritema multiforme, urticaria y erupción psoriasiforme), prurito y reacciones alérgicas.

En pacientes con estrabismo, los músculos extraoculares cercanos al sitio de la inyección de toxina botulínica pueden verse afectados, causando ptosis palpebral o la desviación vertical, especialmente cuando se administra una dosis alta. La tasa de incidencia de eventos adversos cuando 2058 pacientes adultos fueron tratados con otro producto de toxina botulínica para el estrabismo horizontal con 3650 inyecciones fue de 15.7% para ptosis palpebral y 16.9% para desviación vertical.

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





Al inducir la parálisis en uno o más músculos extraoculares, se puede desarrollar desorientación espacial, visión doble o desequilibrio postural. Estos síntomas pueden mejorar cuando se cubre el ojo afectado.

La tasa de incidencia de ptosis palpebral fue de 0.9% para la inyección en el músculo recto inferior y de 37.7% en el músculo recto superior. La tasa de incidencia de eventos adversos, ampliada por 6 meses después de administrarle una serie de 5.587 inyecciones a 3.104 pacientes en el músculo horizontal, es de 0.3% para ptosis palpebral y 2.1% para desviación vertical de párpado de más de dos dioptrías prismáticas.

De esos pacientes, 9 casos desarrollaron perforación de la esclerótica debido al proceso de inyección en sí. Uno de los casos desarrolló hemorragia vítrea, con mejoría posterior. No hubo casos de desprendimiento de retina o pérdida de la visión. Hubo 16 casos de hemorragia retrobulbar. Después de 5 minutos, la cuenca del ojo se descomprimió con el fin de recuperar la circulación de la retina. No hubo pérdida de la visión debido a la hemorragia del párpado posterior.

Un cambio en la pupila, asociado al daño en el ganglio ciliar, ocurrió en 5 casos. Se informó de un caso de isquemia del segmento anterior después de administrar otro producto de toxina botulínica en el músculo recto para tratar la esotropía (Síndrome de Adie).

En un estudio de pacientes con blefarospasmo que recibieron una dosis promedio por ojo de 33 U (inyectado en 3 a 5 lugares) de otras inyecciones de toxina botulínica, las reacciones adversas más frecuentemente relacionadas al tratamiento fueron: ptosis (20.8%), queratitis punteada superficial (6.3%) y sequedad ocular (6.3%). Todos esos eventos fueron de leves a moderados excepto en un caso de ptosis que fue considerado como grave.

Otros eventos relatados en estudios clínicos anteriores con otras inyecciones de toxina botulínica, en orden decreciente de incidencia incluyen: irritación, lagrimeo, lagoftalmos, fotofobia, ectropion, queratitis, diplopía y entropion, erupción cutánea

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



difusa e hinchazón local de la piel del párpado durante varios días después de la inyección en el párpado. En dos casos de alteraciones del nervio VII (un caso de ojo afáquico), el número reducido de pestañeo a partir de otras inyecciones de toxina botulínica en el músculo orbicular llevó a exposición corneana grave, defecto epitelial persistente y úlceras corneanas. Ocurrió perforación en el ojo afáquico y requirió un injerto de córnea.

Hubo un informe de glaucoma agudo de ángulo cerrado un día después de haberse administrado una inyección de toxina botulínica, debido a blefaroespasma; la recuperación se presentó cuatro meses después al ser sometido a iridectomía con láser y trabeculectomía. Después del tratamiento del blefaroespasma, también se reportaron parálisis facial focal, síncope y empeoramiento de la miastenia gravis. Fueron relatadas con frecuencia, anopia o conjuntivitis, que exigieron medidas apropiadas. En 660 pacientes a los que se les administró otra toxina botulínica (durante 6 años, en Corea), un total de 41 pacientes (6.2%) presentó reacciones adversas. Las reacciones adversas incluyeron ptosis en 17 pacientes (2.6%), inflamación local en 5 pacientes (0.8%), dificultades lagrimales en 3 pacientes (0.5%), irritación bulbar en 3 pacientes (0.5%), lagofthalmos en 3 pacientes (0.5%), debilidad muscular en 3 pacientes (0.5%) y sequedad ocular en 3 pacientes. Las reacciones adversas con causalidad incierta incluyeron: contracción en el lugar de la inyección en 2 pacientes (0.3%), hipertonía en 2 pacientes (0.3%), congestión conjuntival en 2 pacientes (0.3%) y dolor ocular en 1 paciente (0.2%).

Los eventos adversos reportados con mayor frecuencia con otras inyecciones de toxina botulínica para el tratamiento de la tortícolis espasmódica, incluyeron: Disfagia, dolor y sensibilidad en los sitios de inyección, debilidad local, debilidad sintomática general y enrojecimiento. También se reportó cansancio en los pacientes tratados con placebo.

La disfagia y la debilidad local pueden ser atribuidas a una extensión farmacológica de la toxina botulínica causada por la distribución de la toxina en los músculos inyectados. Considerando que las reacciones adversas asociadas a la dosis se observan con mayor frecuencia en pacientes mujeres, la masa corporal debe tenerse

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



en cuenta cuando se seleccione la dosis apropiada. Otros eventos adversos incluyeron: náusea, mareo, dolor de cabeza, entumecimiento, rigidez y heridas.

Fueron realizadas pruebas de seguridad de uso de la toxina botulínica en el tratamiento de la deformidad dinámica en pie equino debido a espasticidad en pacientes con parálisis cerebral pediátrica. De acuerdo a lo esperado en cualquier procedimiento de inyección intramuscular, el dolor localizado fue asociado a la inyección aplicada a los pacientes. En un ensayo clínico llevado a cabo en Corea, 60 pacientes quienes recibieron Neuronox® mostraron reacciones adversas frecuentes (>1%) como: nasofaringitis (5%), infección respiratoria superior (1.67%), pirexia (3.3%), alteración de la marcha (1.67%), constipación (1.67%), dolor en la extremidad (1.67%), alteración del tejido musculoesquelético o conectivo (1.67%), convulsión febril (1.67%), constipación (1.67%), fractura de extremidad inferior (1.67%). Adicionalmente, las reacciones adversas frecuentes (>1%) también aparecieron en 59 pacientes a quienes se administró el medicamento referencia, así: nasofaringitis (5.08%), infección por Hemophilus (1.69%), neumonía (1.69%), pirexia (5.08%), astenia (1.69%), contractura articular (1.69%), debilidad muscular (1.69%), cefalea (1.69%), conjuntivitis (1.69%), anemia (1.69%), discrepancia en la longitud de la extremidad (1.69%). Estas reacciones pueden presentarse dependiendo de las características de los pacientes. En la literatura sobre otros productos de toxina botulínica, se reportan reacciones adversas similares.

En un estudio multicéntrico, doble ciego, paralelo, se evaluó la eficacia y seguridad de Neuronox® para el tratamiento de las arrugas glabellares en pacientes de 18 a 65 años de edad (n=313), de los cuales 156 fueron tratados con Neuronox® (grupo intervención) y 157 con Botox® (grupo control). Se reportaron eventos adversos en el 26.92% de los pacientes del grupo intervención y en 22.29% del grupo control. Se reportó ptosis palpebral en 3.21% (5/156) de los pacientes del grupo intervención y 1.91% (3/157) del grupo control. Los 8 casos de ptosis palpebral reportados en ambos grupos, fueron leves y temporales. La lista de eventos adversos reportados en más del 1% de los pacientes del grupo intervención, en orden de mayor a menor incidencia, es la siguiente: Nasofaringitis (4.49%), ptosis palpebral (3.21%), cefalea (1.92%), hiperglicemia (1.28%), esguince (1.28%), piuria (1.28%), enfermedad de los párpados (1.28%). La mayoría de estos eventos adversos fueron leves a moderados y temporales.

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



En un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, se evaluó la seguridad de Neuronox® (n=98) comparado con Botox® (n=98) en el tratamiento de la espasticidad de miembro superior relacionada con ataque cerebrovascular. Se reportaron 174 eventos adversos en 39 pacientes (93 eventos) del grupo Neuronox® y 41 pacientes (81 eventos) del grupo Botox® (p=0.7713). Estos eventos fueron, en general, leves a moderados y temporales. La lista de eventos adversos reportados en más del 2% de los pacientes del grupo Neuronox®, en orden de mayor a menor frecuencia, es: Nasofaringitis (4.08%), dolor en la extremidad (4.08%), tos (4.08%), diarrea (3.06%), vomito (3.06%), dolor de espalda (3.06%), edema periférico (3.06%), distensión abdominal (2.04%), dispepsia (2.04%), náusea (2.04%), infección respiratoria superior (2.04%), dolor musculoesquelético (2.04%), hematoma en el sitio de inyección (2.04%), pirexia (2.04%), y colecistitis aguda (2.04%).

Se ha realizado vigilancia postcomercialización y estudios fase IV en 641 pacientes con blefarospasmo esencial benigno durante 6 años en Corea. Se reportó que la tasa de reacciones adversas fue de 12.5 % (80/641, 116 casos), en donde 7,8 % (50/641, 57 casos) no pueden ser excluidos por la causalidad con el fármaco. Se informó ptosis palpebral en 3,9% (25/641, 25 casos). Otros eventos adversos relacionados con el tratamiento reportados con una frecuencia menor o igual a 1% fueron los siguientes: Hinchazón facial (6 casos), anormalidad ocular (4 casos), rash (3 casos), comezón, parestesia, secreción lacrimal anormal, dolor ocular (2 casos), úlcera corneal, diplopía, arritmia, hinchazón periorbital, parálisis del nervio oculomotor, cefalea, parálisis, mareo y púrpura (1 caso). La tasa de eventos adversos serios fue de 0.5% (3/641, 5 casos); Estenosis espinal (2 casos), melosalgia (1 caso), infarto de miocardio (1 caso), arritmia (1 caso). La tasa de eventos adversos inesperados fue de 1.7% (11/641), pero no hubo eventos adversos inesperados serios. Se reportaron así: Hinchazón facial (6 casos), anormalidad ocular (2 casos), cefalea, parestesia, mareo (1 caso).

En una encuesta post-comercialización que incluyó 210 pacientes con deformidad en pie equino debida a parálisis cerebral, en Corea, se reportó que la tasa de eventos adversos fue de 21.4% (45/210, 84 casos). Entre ellos, la tasa de eventos adversos que no podría ser excluida por la causalidad fue de 1.4 % (3/210, 3 casos) y la tasa de

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



inflamación en el sitio de la inyección fue de 1% (2/210), 2 casos). La frecuencia de mialgia fue  $\leq$  1%. La tasa de eventos adversos serios fue de 1.4% (3/210, 3 casos) e incluyó 2 casos de neumonía y un caso de infección del tracto urinario. Sin embargo, no se reportaron reacciones adversas serias no esperadas.

#### Interacciones:

El efecto de la toxina botulínica puede ser potenciado con antibióticos aminoglicósidos u otros medicamentos que interfieren en la transmisión neuromuscular (por ejemplo: relajantes musculares, tipo tubocurarina). El uso concomitante de Neuronox® con aminoglicósidos o espectinomicina, está contraindicado. En pacientes tratados con Neuronox®, deben utilizarse con precaución polimixinas, tetraciclinas y lincomicinas.

Se desconoce el efecto de la administración de varios serotipos de neurotoxina botulínica en forma simultánea o dentro de un periodo de varios meses. La administración de Neuronox® puede empeorar la debilidad neuromuscular excesiva

Vía de administración: Intramuscular, subcutánea

#### Dosificación y Grupo etario:

##### General:

Neuronox® debe ser administrado solo por médicos con la calificación apropiada y con experiencia en el tratamiento y en el uso del equipo necesario. Los niveles de dosis óptimos y el número de sitios de inyección por músculo no han sido establecidos para todas las indicaciones. La dosis exacta y el número de sitios de inyección deberán ser determinados de acuerdo con las necesidades del paciente con base en el tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, en la severidad de la enfermedad, en la presencia de debilidad muscular local, en la respuesta al tratamiento previo y en la condición médica del paciente. Como con cualquier tratamiento con medicamento, la administración inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. Si fuese necesario, dicha dosis puede ser incrementada gradualmente en tratamientos subsecuentes hasta alcanzar la dosis máxima generalmente estudiada o indicada. En general, Neuronox® no deberá ser inyectado con una frecuencia mayor a un tratamiento cada tres meses. Se deben seguir las indicaciones específicas con respecto a la dosis y a la administración. Si bien no hay datos

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



disponibles derivados de estudios clínicos controlados acerca del tratamiento concurrente de múltiples indicaciones, en general, como consideración práctica al tratar a pacientes adultos (incluyendo el tratamiento para múltiples indicaciones), la dosis acumulativa máxima no deberá exceder 400 U en un intervalo de 3 meses. En el tratamiento de paciente pediátricos, la dosis acumulativa máxima en un intervalo de 3 meses, generalmente no deberá exceder 8 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores. Los resultados clínicos (incluyendo los riesgos) para dosis más elevadas en los diferentes grupos de edad no han sido establecidos completamente. El término “Unidad” (U) en el cual se basa la dosis es una medición específica de la actividad de la toxina que es propia de la formulación de cada toxina botulínica tipo A. Por lo tanto, las U utilizadas para describir la actividad de Neuronox® son diferentes de las utilizadas para describir la actividad de otras preparaciones de toxina botulínica y las U representativas de la actividad de Neuronox®, no son intercambiables con las U de otros productos. Las dosis para los pacientes mayores de 65 años son las mismas que para los adultos más jóvenes. La administración inicial deberá comenzar con la dosis más baja recomendada para la indicación específica. La seguridad y eficacia de Neuronox® no ha sido establecida en niños menores de 2 años, para la indicación de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con parálisis cerebral; en niños menores de 12 años para las indicaciones de blefaroespasmos, espasmo hemifacial, distonía cervical, estrabismo o disfonía espasmódica ni en pacientes menores de 18 años para las indicaciones de hiperhidrosis, espasticidad de las extremidades superiores e inferiores (tobillo) asociada con accidente cerebrovascular, cefaleas en migraña crónica, vejiga hiperactiva, hiperactividad neurogénica del detrusor o arrugas en la parte superior del rostro. En investigaciones clínicas, la toxina botulínica tipo A reconstituida, ha sido inyectada utilizando una aguja estéril calibre 25 a 30, de longitud apropiada para el 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 Neuronox® sea usado para un único uso y en una única sesión de tratamiento.

Blefaroespasmos:

Acta No. 19 de 2018 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.

El evitar la inyección cerca del elevador palpebral superior puede reducir la incidencia de ptosis del párpado. El evitar la inyección en el párpado inferior medial (reduciendo así la difusión al oblicuo inferior) puede que reduzca la incidencia de diplopía. Puede presentarse con frecuencia equimosis en los tejidos blandos de los párpados. Ello puede ser minimizado aplicando presión ligera al sitio de inyección inmediatamente después de la administración. En general, el efecto inicial de las inyecciones es observado dentro de 3 días y el efecto pico es alcanzado una a dos semanas después del tratamiento. Cada tratamiento dura aproximadamente 3 meses; una vez transcurrido este tiempos los cuales, el procedimiento puede repetirse, según sea necesario. La dosis inicial no deberá exceder 25 U por ojo. En las sesiones de tratamiento sucesivas, la dosis puede ser incrementada al doble en comparación con la dosis administrada previamente, si se considera que la respuesta al tratamiento inicial fue insuficiente (definida como un efecto que dura menos de dos meses). Sin embargo en la mayoría de las situaciones, parece haber un aumento mínimo del beneficio al inyectar más de 5 U por sitio. En general, la dosis acumulativa de Neuronox® para el tratamiento del blefaroespasma no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

#### Espasmo Hemifacial:

Los pacientes con espasmo hemifacial o trastornos del nervio craneal VII deberán ser tratados como los pacientes con blefaroespasma unilateral, inyectándose otros músculos faciales afectados (corrugador, cigomático mayor, orbicular de la boca) según sea necesario. En general, la dosis acumulativa de Neuronox® para el tratamiento del espasmo hemifacial no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

#### Estrabismo:

Neuronox® debe ser inyectado en los músculos extraoculares, siendo necesaria la orientación electromiográfica. Para preparar el ojo para una inyección de Neuronox®, se recomienda la administración de varias gotas de un anestésico local y un descongestionante ocular, varios minutos antes de la inyección.

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



Dosis iniciales: utilícense las dosis más bajas para el tratamiento de desviaciones leves y dosis más elevadas para desviaciones más pronunciadas.

1. Para músculos verticales y para estrabismo horizontal de menos de 20 dioptrías de prisma: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en cualquier músculo individual dado.
2. Para estrabismo horizontal de 20 a 50 dioptrías de prisma: 2.5 a 5 U (0.10 a 0.20 mL) en cualquier músculo individual dado.
3. Para parálisis del nervio craneal VI que persiste durante un mes o más: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en el recto medial. Las dosis iniciales de Neuronox® suelen inducir parálisis de los músculos inyectados uno a dos días después de la inyección. La intensidad de la parálisis se incrementa durante la primera semana. La parálisis dura 2 a 6 semanas y se resuelve gradualmente a lo largo de un periodo similar. Las correcciones excesivas de más de 6 meses de duración han sido raras. Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados necesitará dosis adicionales debido a una respuesta clínica inadecuada del músculo después de la dosis inicial o debido a factores mecánicos tales como restricciones o desviaciones altas, o a la falta de fusión motora binocular para estabilizar la alineación. Se recomienda que los pacientes sean valorados 7-14 días después de cada inyección para evaluar el efecto de la dosis aplicada. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis completa del músculo objetivo deberán ser comparables a la dosis inicial. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis incompleta del músculo objetivo pueden ser incrementadas hasta dos veces, en comparación con la dosis administrada previamente. No se deberán administrar nuevas inyecciones hasta que los efectos de la dosis anterior hayan desaparecido, como lo evidencia el retorno de la función del músculo inyectado y de los músculos adyacentes. La dosis máxima recomendada en forma de una inyección única para cualquier músculo individual determinado es de 25 U. El volumen recomendado de inyección de Neuronox® para el tratamiento del estrabismo es de 0.05 mL a 0.15 mL por músculo.

Distonía cervical:

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





El tratamiento de la distonía cervical puede incluir, aunque sin limitarse a, la inyección de Neuronox® en el esternocleidomastoideo, el elevador de la escápula, los escalenos, el esplenio de la cabeza, el semiespinal, el largo y/o el trapecio o trapecios. En caso de haber cualquier dificultad para aislar los músculos individuales, las inyecciones deberán ser realizadas por un médico experimentado, empleando asistencia electromiográfica. En un estudio clínico controlado, las dosis de toxina botulínica tipo A variaron entre 95 y 360 U (con una media aproximada de 240 U). Como es el caso con cualquier tratamiento con un fármaco, la dosis inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. No se deberán administrar más de 50 U en un sitio individual determinado. Puede que el limitar la dosis total inyectada en los músculos esternocleidomastoideos a 100 U o menos reduzca la incidencia de disfagia. El número óptimo de sitios de inyección depende del tamaño del músculo. Por lo general, la mejoría clínica suele tener lugar dentro de las primeras dos semanas después de la inyección. El beneficio clínico máximo suele presentarse antes de que transcurran seis semanas después de la inyección. No se recomienda que los intervalos de tratamiento sean menores a dos meses. La duración del efecto benéfico reportada en estudios clínicos ha mostrado una variación sustancial (de 2 a 32 semanas) y típicamente ha sido de 12 a 16 semanas, aproximadamente. En general, la dosis acumulativa máxima para distonía cervical no deberá exceder 360 U en un intervalo de 3 meses.

Espasticidad focal en niños de  $\geq 2$  años de edad:

Antes de la inyección de Neuronox® deberá realizarse identificación de los objetivos del tratamiento y de los músculos específicos responsables del patrón limitante de espasticidad. Es necesario un examen clínico para evaluar los músculos en un patrón de espasticidad focal y es posible que el uso de electromiografía, ultrasonido muscular o estimulación eléctrica, aumente la precisión de las inyecciones de Neuronox®. En pacientes pediátricos, la máxima dosis acumulativa en un intervalo de 3 meses, por lo general, no debe exceder 8.0 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores.

En estudios clínicos para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores, la dosis de toxina botulínica tipo A por músculo, varió entre 0.5 y 2.0 U/kg

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



de peso corporal en las extremidades superiores por sesión de tratamiento. La dosis total varió entre 3.0 y 8.0 U/kg de peso corporal y no excedió de 300 Unidades dividido entre los músculos seleccionados en cualquier sesión de tratamiento. En estudios clínicos para el tratamiento de la deformidad en pie equino, la dosis de toxina botulínica tipo A por músculo varió de 2.0 a 4.0 Unidades/kg de peso corporal en las extremidades inferiores por sesión de tratamiento. La dosis total fue de 4.0 U/kg de peso corporal o 200 Unidades (la que fuera menor) dividida entre uno o dos sitios en el músculo gastrocnemio medial y lateral de una o las dos piernas en cualquier sesión de tratamiento. Puede que, después de la inyección inicial en el músculo gastrocnemio, sea necesario considerar incluir al tibial anterior o al tibial posterior para una mejoría adicional de la posición del pie al golpear el talón y al permanecer de pie.

La siguiente tabla busca suministrar lineamientos de dosificación para la inyección de Neuronox® en el tratamiento de la espasticidad focal en niños de 2 años y mayores.

Músculos de extremidad superior	Dosis unidades/kg/músculo en	Número de inyecciones por músculo
Bíceps Braquial	0.5 - 2.0	2-4 sitios
Braquiales	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Braquiorradial	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor radial del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador redondo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador cuadrado	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor profundo de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor superficial de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor largo del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor corto del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Oponente del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Aductor del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio

Músculos de extremidad inferior	Dosis unidades/kg/músculo en	Número de inyecciones por músculo
Aductores de la cadera (aductor largo, aductor corto, aductor magno, isquiotibiales mediales)	4.0	2 sitios

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



Gastrocnemius medial	2.0	1-2 sitios
Lateral	2.0	1-2 sitios

Por lo general, la mejoría clínica se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la inyección. Se deberán administrar nuevas dosis cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido, pero típicamente la frecuencia de inyección no deberá exceder un tratamiento cada tres meses. El grado de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Neuronox® y de los músculos a inyectar.

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

En estudios clínicos controlados y abiertos, se utilizaron las siguientes dosis de toxina botulínica tipo A para los músculos individuales (dosis máxima total de 400 U por sesión de tratamiento):

Músculo	Dosis Total; Número de Sitios
Bíceps braquial	100 – 200 U; 1 a 4 sitios
Flexor profundo de los dedos	15 – 50 U; 1-2 sitios
Flexor superficial de los dedos	15 – 50 U; 1-2 sitios
Flexor radial del carpo	15 – 60 U; 1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	10 – 50 U; 1-2 sitios
Aductor del pulgar	20 U; 1-2 sitios
Flexor largo del pulgar	20 U; 1-2 sitios

En estudios clínicos controlados y abiertos y en estudios no controlados, se administraron dosis de toxina botulínica tipo A, que usualmente variaron entre 200 y 240 U en los músculos flexores y de la muñeca (las cuales fueron divididas entre los músculos seleccionados) en una sesión de tratamiento dada. En estudios clínicos controlados, la mejoría del tono muscular se presentó dentro de las primeras dos semanas de tratamiento con toxina botulínica tipo A, observándose por lo general el efecto pico dentro de un periodo de 4 a 6 semanas. En un estudio de continuación abierto no controlado, la mayoría de los pacientes recibió una nueva inyección de toxina botulínica después de un intervalo de 12 a 16 semanas, cuando el efecto sobre



el tono muscular había disminuido. Los pacientes en cuestión, recibieron hasta cuatro inyecciones (con una dosis acumulativa máxima de 960 U) de toxina botulínica tipo A, a lo largo de 54 semanas. Si el médico tratante lo considera apropiado, es posible administrar nuevas dosis cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido. Por lo general, las nuevas inyecciones no deberán ser administradas antes de 12 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección, pueden llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Neuronox® y de los músculos a inyectar. Se deberá utilizar la dosis eficaz más baja.

Espasticidad focal de las extremidades inferiores (tobillo) asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores que involucra el tobillo en adultos es de 300 U, distribuidas en 3 músculos. Si el médico tratante lo considera apropiado, se puede repetir el tratamiento con Neuronox® cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la administración de la inyección anterior.

Dosificación de Neuronox® por músculo para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos

Músculo	Dosis recomendada Dosificación total; Número de sitios
Gastrocnemio	
Cabeza medial	75 Unidades; 3 sitios
Cabeza lateral	75 Unidades; 3 sitios
Soleo	75 Unidades; 3 sitios
Tibial posterior	75 Unidades; 3 sitios

Disfonía espasmódica:

A menos que la inyección sea realizada bajo visualización directa, se utiliza una aguja electromiográfica recubierta con teflón y la inyección es realizada empleando orientación electromiográfica. Para la disfonía espasmódica aductora, la dosis inicial

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



recomendada es de 1.0 a 2.5 U en un volumen de 0.1 mL inyectado en cada músculo tiroaritenoso. 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 tiroaritenoso.

Para el tratamiento de la disfonía espasmódica abductora se suelen inyectar 2.0 a 5.0 U de Neuronox® unilateralmente en un músculo cricoaritenoso posterior a través de un abordaje transcricoideo, supraticricoideo 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 tiroideo y cricoideo, y en particular el pequeño hueso 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 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 Neuronox® en un volumen de 0.1 mL (por lo general sin exceder 5 U).

En todos los casos de disfonía espasmódica abductora, se deberá realizar una endoscopia antes de cada tratamiento para evaluar la actividad dinámica de cada cuerda vocal y el tamaño de la vía aérea al nivel de la glotis. Típicamente se elige al músculo cricoaritenoso posterior (PCA) del lado más activo para la terapia. Se deberá utilizar un abordaje retrocricoideo en el cual la aguja de inyección, la cual

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



contiene entre 2 y 5 U de Neuronox® en un volumen de 0.1 mL, es dirigida hacia el PCA describiendo una curva al nivel del cartílago cricoides para posicionarla detrás de la laringe. La laringe puede ser rotada lateralmente en el lado apropiado para mejorar el acceso. Para confirmar la colocación de la aguja, el paciente inhala con fuerza para activar el PCA, lo cual produce un patrón de interferencia EMG característico. A continuación se efectúa la inyección de Neuronox®. Se recomienda realizar exclusivamente inyecciones unilaterales en cada sesión de tratamiento. La determinación del PCA que debe ser inyectado en una sesión de tratamiento dada es realizada a través de una revisión endoscópica previa. Las sesiones de tratamiento son llevadas a cabo exclusivamente cuando la cuerda no inyectada presenta suficiente movimiento para prevenir estridor en el caso de que la cuerda inyectada se vuelva inmóvil. Ocasionalmente, un paciente con disfonía espasmódica abductora presentará un aumento de la actividad del músculo cricotiroides —la cual también puede ser evaluada por EMG— y posiblemente se beneficiará de inyecciones suplementarias en dicho músculo.

Por lo general, el efecto pico es observado dentro de los 7 días posteriores a una inyección.

#### Hiperhidrosis:

Hiperhidrosis axilar primaria: La dosis inicial recomendada es de 50 U de Neuronox® y es inyectada intradérmicamente utilizando una aguja calibre 30 en alícuotas de 0.1 a 0.2 mL distribuidas uniformemente en múltiples sitios (10-15) con una separación aproximada de 1-2 cm entre sí dentro del área hiperhidrótica de cada axila. El área hiperhidrótica puede ser definida utilizando técnicas de tinción estándar, por ejemplo, la prueba de yodo-almidón de Minor. Neuronox® es reconstituido con solución salina al 0.9% libre de preservantes (100 U/4 mL). Cada dosis es inyectada a una profundidad aproximada de 2 mm y en un ángulo de 45 grados respecto a la superficie de la piel con el lado del bisel hacia arriba para minimizar la filtración y para asegurar que el líquido inyectado permanezca dentro de la dermis.

Por lo general, la mejoría clínica suele presentarse dentro de la primera semana posterior a la inyección. La duración media de la respuesta después de tratamientos repetidos (hasta 4 tratamientos en pacientes tratados con 50 U de toxina botulínica

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



tipo A) fue de 6-8 meses.

Es posible administrar una nueva inyección de Neuronox® cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido y el médico tratante lo considere necesario. Las inyecciones no deberán ser repetidas con una frecuencia que exceda un tratamiento cada dos meses.

Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:

Trastornos de la vejiga: Los pacientes no deberán presentar infección en el tracto urinario antes del tratamiento. Deberán administrarse antibióticos profilácticos 1-3 días antes del tratamiento, en el día del tratamiento y 1-3 días después del tratamiento.

Generalmente se recomienda que los pacientes discontinúen el tratamiento antiplaquetario al menos tres días antes del procedimiento de inyección. Los pacientes con terapia anticoagulante deben ser controlados adecuadamente para disminuir el riesgo de sangrado.

Vejiga hiperactiva: Debe realizarse una instilación intravesical de anestésico local diluido con o sin sedación antes de la inyección, de conformidad con la práctica local. Si se realiza una instilación local de anestésico, la vejiga debe ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección.

La dosis recomendada es de 100 Unidades de Neuronox®. La dilución recomendada es 100 Unidades/10 mL con solución salina no preservada 0.9%. Elimine cualquier sobrante de solución salina.

Neuronox® reconstituido (100 Unidades/10 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio flexible o rígido, evitando el trigono. La vejiga debe ser instilada con suficiente solución salina para lograr una adecuada visualización para las inyecciones, pero debe evitarse la sobredistensión.

La aguja de inyección deberá llenarse con aproximadamente 1 mL de Neuronox® reconstituido antes de iniciar las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja)

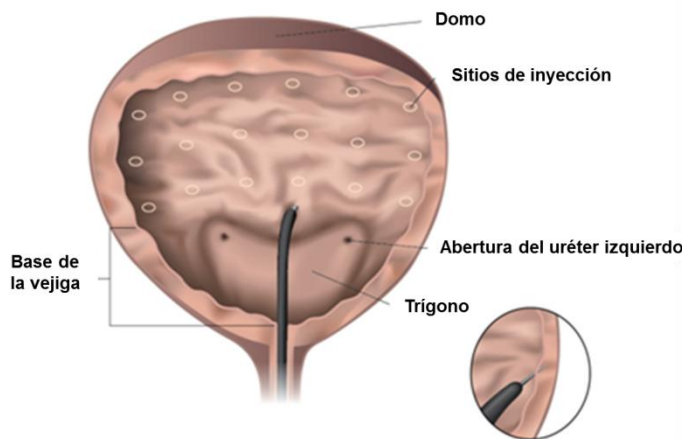
Acta No. 19 de 2018 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



para remover el aire atrapado.

La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 20 inyecciones de 0.5 mL cada una (para un volumen total de 10 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (ver figura 1). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga no deberá ser drenada para que los pacientes puedan demostrar su capacidad de evacuar antes de abandonar la clínica. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones y hasta que haya ocurrido una evacuación espontánea.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3 con toxina botulínica tipo A, fue de 166 días [~24 semanas]), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.



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





Figura 1. Sitios de inyección de Neuronox® en la vejiga

Hiperactividad neurogénica del detrusor: Es posible utilizar una instilación intravesical de un anestésico local diluido con o sin sedación, o anestesia general antes de la inyección de conformidad con la práctica local. Si se lleva a cabo una instilación de un anestésico local, la vejiga deberá ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección.

La dosis recomendada es de 200 U de Neuronox®.

Reconstituya un vial de 200 U de Neuronox® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes y mezcle suavemente el contenido del vial. Extraiga 2 mL del vial a cada una de tres jeringas de 10 mL. Complete la reconstitución añadiendo 8 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de Neuronox® reconstituido. Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

Neuronox® reconstituido (200 U/30 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio flexible o rígido evitando el trígono. La vejiga deberá ser instilada con suficiente solución salina para obtener una visualización adecuada para las inyecciones, pero se deberá evitar una distensión excesiva.

La aguja de inyección deberá ser llenada con aproximadamente 1 mL, antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar todo aire presente. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 30 inyecciones de 1 mL cada una (para un volumen total de 30 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí. Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga deberá ser drenada. El paciente

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



deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo, después de las inyecciones.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de fase 3 con toxina botulínica tipo A, fue de 256-295 días o 36-42 semanas), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.

Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica:

La dilución recomendada es de 100 unidades/2 mL, con una concentración final de 5 unidades por 0.1 mL. La dosis recomendada para tratar la migraña crónica es de 155 a 195 unidades administradas intramuscularmente (IM) utilizando una aguja estéril calibre 30, de 0.5 pulgadas, en inyecciones de 0.1 mL (5 unidades) por sitio.

Las inyecciones deberán ser divididas entre 7 áreas específicas de los músculos de la cabeza/cuello según se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesario utilizar una aguja de 1 pulgada en la región del cuello en el caso de los pacientes con músculos del cuello gruesos. Con excepción del músculo procerus, el cual deberá ser inyectado en un sitio (línea media), todos los músculos deberán ser inyectados bilateralmente utilizando la dosis mínima por músculo señalada en la siguiente tabla, ubicándose la mitad del número de sitios de inyección en el lado derecho y la otra mitad en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello. Se recomienda repetir el tratamiento cada 12 semanas. De haber una ubicación (o ubicaciones) del dolor predominante(s), es posible administrar inyecciones adicionales en uno o ambos lados en un máximo de 3 grupos de músculos específicos (occipital, temporal y trapecio) hasta alcanzar la dosis máxima por músculo indicada en la siguiente tabla.

Dosis de Neuronox® por músculo en migraña crónica

	Dosis Recomendada
Área de la Cabeza/Cuello	Número Total de Unidades (número de sitios de inyección IM <sup>a</sup> )
Corrugador <sup>b</sup>	10 unidades (2 sitios)
Prócer	5 unidades (1 sitio)
Frontal <sup>b</sup>	20 unidades (4 sitios)

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



Temporal <sup>b</sup>	40 unidades (8 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Occipital <sup>b</sup>	30 unidades (6 sitios); máximo: 40 unidades (hasta 8 sitios)
Grupo de músculos paraespinales cervicales <sup>b</sup>	20 unidades (4 sitios)
Trapezio <sup>b</sup>	30 unidades (6 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Rango de Dosis Total:	155 unidades a 195 unidades

a Cada sitio de inyección IM = 0.1 mL = 5 unidades de Neuronox®

b Dosis distribuida bilateralmente en el caso de la dosis mínima

#### Líneas faciales hiperfuncionales:

Líneas glabellares: Neuronox® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Se administra un volumen de 0.1 mL (4 U) en cada uno de los cinco sitios de inyección: dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo procerus para una dosis total de 20 U.

A fin de reducir la incidencia de ptosis, evítense las inyecciones cerca del músculo elevador palpebral superior, particularmente en los pacientes con complejos depresores del entrecejo de mayor tamaño. Las inyecciones en la parte medial del corrugador y en la parte central de la ceja deberán ser aplicadas al menos 1 cm por encima del reborde óseo supraorbitario.

La mejoría de las líneas verticales entre las cejas (líneas glabellares) suele comenzar dentro de un periodo de 1 a 2 días, incrementándose en intensidad durante la primera semana posterior al tratamiento. La duración del efecto es de aproximadamente 3-4 meses en la mayoría de los pacientes. En algunos pacientes se ha reportado una duración del efecto de hasta 6 meses. La frecuencia de tratamiento no deberá exceder un tratamiento cada tres meses. (Ver figura 2)



Figura 2. Sitios de inyección de Neuronox® para el tratamiento de arrugas glabellares

Líneas en la frente: Neuronox® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se inyectan 2-6 U intramuscularmente en cada uno de los 4 sitios de inyección en el músculo frontal (cada 1-2 cm a lo largo de cualquiera de los lados de un pliegue profundo de la piel de la frente, 2-3 cm por encima de la ceja) para una dosis total de hasta 24 U.

Líneas laterales del canto (patas de gallo): Neuronox® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se deben inyectar 2-6 U bilateralmente en cada uno de los sitios de inyección (1-3 sitios) a una profundidad de 2-3 mm lateralmente con respecto al reborde orbitario lateral, donde se observa la mayoría de las líneas de una sonrisa forzada. Las inyecciones deben ser aplicadas al menos 1 cm fuera de la órbita ósea y no deben ser aplicadas en la parte medial de la línea vertical que atraviesa al canto lateral, ni tampoco cerca del margen inferior del cigoma. (Ver figura 3)

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

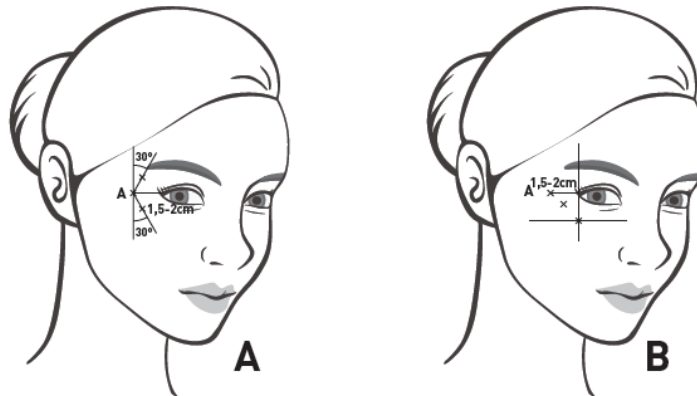


Figura 3. Sitios de inyección de Neuronox® para el tratamiento de las líneas del canto lateral

Todas las indicaciones:

En ausencia del efecto deseado después de la primera sesión de tratamiento (es decir, ausencia de mejoría clínica significativa con respecto a la línea basal antes de que transcurra un mes después de la inyección), se deberán tener en consideración las siguientes acciones:

- Verificación clínica del efecto de la toxina sobre el músculo (o músculos) inyectado(s), lo cual puede incluir un examen electromiográfico por parte de un especialista experimentado en electromiografía.
- Análisis de las potenciales causas de la falta de efecto, por ejemplo, selección inapropiada de los músculos a inyectar, dosis insuficiente, técnica de inyección deficiente, contractura fija, debilidad relativa de los músculos antagonistas y/o 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:

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



- Ajuste de la dosis tomando en cuenta el análisis de la falla del tratamiento previo;
- Uso de orientación EMG según sea apropiado;
- Mantenimiento de un intervalo de tres meses entre las dos sesiones de tratamiento.

En caso de falla en el tratamiento o una disminución del efecto después de un nuevo tratamiento, tomando en cuenta los ajustes de la dosis y los objetivos de las inyecciones, se deberán tener en consideración métodos de tratamiento alternativos

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018009598 emitida mediante Acta No. 08 de 2018, numeral 3.2.3.5 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para continuar con la renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación Farmacológica
- Información Para Prescribir NNX-CO-01I Fecha de Revisión Abril, 2018

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

### 3.2.3.12. ASPARAGINASA 10.000 U.I

Expediente : 225005  
Radicado : 2017181890 / 20181156807  
Fecha : 06/08/2018  
Interesado : AL PHARMA S.A.

Composición: Cada vial de asparaginasa 10.000 U.I. Con 43, 2 – 49,0 mg de polvo liofilizado, para la preparación de una solución inyectable contiene 167  $\mu$ kat, DE L-Asparaginasa (E.C. 3.5.1.1) equivalente A 10.000 U.I.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable

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



Indicaciones: Terapia de combinación antineoplásica de leucemia linfocítica aguda (LLA) en niños y adultos, así como en casos de Linfoma no Hodgkin en la infancia

Contraindicaciones: Pacientes con infecciones agudas, adminístrese con precaución en pacientes debilitados y en pacientes con depresión de la médula ósea

Precauciones y advertencias: Asparaginasa está contraindicada durante el periodo de embarazo y lactancia. Clasificación del Riesgo en el embarazo: C

Reacciones adversas:

Además de las reacciones inmunológicas a la proteína externa administrada, una terapia de asparaginasa también puede dar lugar a alteraciones en los sistemas de órganos que exhiben un alto nivel de síntesis de proteínas (particularmente en el hígado y el páncreas). Dado que la L-asparaginasa se usa habitualmente en una terapia de combinación, la delimitación de los efectos adversos de otros medicamentos a menudo es difícil:

Frecuencia

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Común ( $\geq 1 / 100 - <1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1 / 1.000 - <1/100$ )
- Raras ( $\geq 1 / 10.000 - <1 / 1.000$ )
- Muy raros ( $<1 / 10.000$ ), incluyendo informes aislados

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad.

SISTEMA DE ORGANOS	FRECUENCIA Y SÍNTOMA
Investigaciones	<b>Común</b> Aumento de la amilasa sanguínea
Trastornos en sangre y sistema linfático	<b>Común</b> <b>Leve a moderada mielosupresión de las tres líneas celulares. Defectos de coagulación debidos al deterioro de la síntesis de proteínas:</b> <b>Sangrado, coagulación intravascular diseminada (CID) o trombosis. En los casos de manifestación cerebral apopléjica.</b> <b>Convulsiones, inconsciencia.</b> <b>Muy Rara</b> <b>Anemia hemolítica</b>
Trastornos del sistema	<b>Común</b>

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



nervioso	<b>Disfunción del SNC en forma de agitación, depresión, alucinación, confusión y somnolencia (leve deterioro de la conciencia); Cambios en el EEG (reducción de la actividad de las ondas alfa, aumento de la actividad theta y delta), Hiperamonemia. Raro Las convulsiones y el deterioro grave de la conciencia, incluido el coma, pueden ocurrir. Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)</b>
Desórdenes gastrointestinales	<b>Muy común Síntomas gastrointestinales leves a moderados como pérdida de apetito, náuseas, vómitos, calambres abdominales, diarrea y pérdida de peso Común Pancreatitis aguda, alteraciones en la función pancreática exocrina con diarrea. Raro Pancreatitis hemorrágica o necrotizante, parotiditis Muy Raros Pseudoquistes del páncreas, pancreatitis letal, pancreatitis con parotiditis aguda simultánea</b>
Trastornos renales y urinarios	<b>Raro fallo renal agudo</b>
Piel y tejido subcutáneo Trastornos	<b>Muy común Reacciones de hipersensibilidad de la piel Muy raro Un caso de necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)</b>
Desordenes endocrinos	<b>Común Deterioro de la función del páncreas endocrino con cetoacidosis diabética, hiperglucemia hiperosmolar Muy raro Hipotiroidismo secundario transitorio, disminución de la globulina vinculante a la tiroxina, hipoparatiroidismo</b>
Metabolismo y nutrición trastornos	<b>Muy común Cambio en los valores de lípidos en la sangre (por ejemplo, un aumento o disminución del colesterol, aumento de triglicéridos, aumento de la fracción de VLDL y disminución de LDL, aumento de la actividad de lipoproteína lipasa), en la mayoría de los casos sin síntomas clínicos; Aumento del nitrógeno ureico en la sangre debido al desequilibrio metabólico prerrenal Poco común Aumento de los niveles de ácido úrico en la sangre (hiperuricemia), Hiperamonemia.</b>
Infecciones e infestaciones	<b>No conocida Infecciones</b>
Trastornos generales y Condiciones del sitio de	<b>Muy común Dolor en el lugar de la inyección, edemas, fatiga.</b>

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





administración	<b>Común</b> <b>Aumento de la temperatura corporal, dolor (dolor de espalda, dolor en las articulaciones, dolor abdominal)</b> <b>Muy raro</b> <b>Hiperpirexia que pone en peligro la vida</b>
Trastornos del sistema inmunológico	<b>Muy común</b> <b>Reacciones alérgicas como eritema local, urticaria, dificultades respiratorias</b> <b>Común</b> <b>Shock anafiláctico, broncoespasmo</b>
Trastornos hepatobiliares	<b>Muy común</b> <b>Cambios en los parámetros hepáticos (como elevación de la fosfatasa alcalina, transaminasas séricas, amoníaco, LDH y suero Bilirrubina), hígado graso, hipoalbuminemia que puede, entre otras cosas, conducir a edemas</b> <b>Raro</b> <b>Colestasis, ictericia, necrosis de células hepáticas e insuficiencia hepática con resultado potencialmente fatal</b>

1. Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Trastornos hematopoyéticos:

La L-asparaginasa puede causar mielosupresión de leve a moderada, afectando potencialmente a las tres líneas celulares. En términos generales, esto no tiene consecuencias para el tratamiento. Ha habido casos aislados de anemia hemolítica.

Trastornos de coagulación:

Debido al deterioro de la síntesis de proteínas, pueden producirse frecuentemente trastornos de la coagulación en forma de sangrado y coagulación intravascular diseminada (CID) o trombosis, y el riesgo de trombosis parece aumentar con el aumento de la duración después de la finalización del tratamiento.

Además de la L-asparaginasa, sin embargo, el tratamiento concomitante con otros fármacos mielosupresores o la enfermedad subyacente en sí puede ser responsable de estos efectos secundarios.

Aproximadamente la mitad de todos los casos de hemorragia grave y trombosis afectan a los vasos cerebrales y pueden, por ejemplo, causar apoplejía cerebral, convulsiones o pérdida del conocimiento.

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



Un riesgo aumentado de trombosis se ha descrito en el estudio ALL-BFM95 para niños con mutaciones del Factor V, resistencia a APC o niveles séricos reducidos de Proteína S, antitrombina III o Proteína C. En estos pacientes, se debe evitar el uso de catéteres venosos centrales, si es posible, ya que esto puede aumentar el riesgo de complicaciones tromboembólicas. En la terapia de inducción para ALL, un acceso venoso central debe ser colocado, si es posible, sólo después de completar el tratamiento con L-asparaginasa.

Las pruebas de laboratorio pueden mostrar trastornos de coagulación y fibrinólisis, por ejemplo, la disminución de los niveles de fibrinógeno, Factor IX, Factor XI, antitrombina III, Proteína C y niveles de plasminógeno y como un aumento en el factor de von Willebrand, el inhibidor del activador del plasminógeno-1, los fragmentos de protrombina 1 y 2 y los productos de fisión de fibrinógeno (D-dímeros).

La trombocitopenia o sepsis aumenta el riesgo de sangrado.

Es necesario un control regular del perfil de la coagulación sanguínea. El fibrinógeno puede considerarse como un parámetro pro- y del sistema anticoagulador. Como tal, en presencia de una marcada disminución en el fibrinógeno o nivel ATIII, es factible la sustitución selectiva. ATIII se administra como una infusión, dosis: 100 menos el valor actual en% x kg de peso corporal. El fibrinógeno se administra como plasma fresco congelado (PFC) en una dosis de 10 - 15 ml / kg de peso corporal.

## 2. Trastornos del sistema nervioso:

La asparaginasa Medac puede causar disfunciones del SNC, que pueden manifestarse comúnmente en forma de agitación, depresión, alucinación, confusión y somnolencia (deterioro leve de la consciencia) y raramente en forma de convulsiones y conciencia severamente dañada, incluyendo coma.

Los cambios en el EEG pueden ocurrir en forma de actividad de la onda alfa reducida y actividad aumentada de las ondas theta y delta.

La hiperamonemia debe descartarse como causa posible.

En casos muy raros, se ha descrito un leve temblor en los dedos.

En casos raros, puede ocurrir un Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES). Esto se caracteriza por la obtención de imágenes por RM mediante lesiones / edemas reversibles (de unos pocos días a meses), principalmente en la región posterior del cerebro. Los síntomas de PRES esencialmente incluyen presión arterial

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



elevada, convulsiones, dolores de cabeza, cambios en el estado mental y deterioro visual agudo (principalmente ceguera cortical o hemianopsia homónima).

Ha habido informes de pacientes que desarrollaron un PRES bajo un régimen combinado de quimioterapia que incluía L-asparaginasa. En estos casos, no está claro si el PRES fue causado por la L-asparaginasa, la medicación concomitante o las enfermedades subyacentes.

PRES se trata sintomáticamente. Las medidas primarias en estos casos son la terapia antihipertensiva y el tratamiento de las convulsiones con fármacos antiepilépticos. Discontinuación o reducción de la dosis de medicamentos inmunosupresores también se recomiendan.

Muy a menudo (en aproximadamente el 50% de los pacientes) se observan síntomas gastrointestinales leves a moderados como pérdida de apetito, náuseas, vómitos, calambres abdominales, diarrea y pérdida de peso.

La pancreatitis aguda puede ocurrir con frecuencia (en <10% de los casos). Se han notificado casos aislados de formación de pseudoquistes (con un retraso de hasta cuatro meses después del último tratamiento). Por lo tanto, deben realizarse pruebas apropiadas (por ejemplo, ultrasonido) durante hasta cuatro meses después de la finalización del tratamiento con L-asparaginasa. Como la patogénesis exacta no se conoce, sólo se pueden recomendar medidas de apoyo.

En casos raros, se produce una pancreatitis hemorrágica o necrosante. Ha habido informes aislados de resultados fatales.

Se ha descrito un caso de pancreatitis con parotiditis aguda concomitante.

Hay dos informes de casos descritos en la literatura de la parotiditis no relacionada con la pancreatitis. Después de parar la administración de la L-asparaginasa, estos se resolvieron en cuestión de días. En un estudio de Chan et al. (2002), cuatro niños desarrollaron parotiditis después del tratamiento usando protocolos terapéuticos que contenían asparaginasa.

#### 4. Trastornos renales:

Puede producirse insuficiencia renal aguda durante el tratamiento con regímenes que contienen L-asparaginasa. En estos casos, no está claro si la causa es la L-asparaginasa, la medicación concomitante o la enfermedad subyacente.

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



#### 5. Trastornos de la piel:

Las reacciones alérgicas comunes pueden manifestarse cutáneamente. Se ha descrito un caso de necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell).

#### 6. Trastornos endocrinos:

Los cambios en la función pancreática endocrina se observan comúnmente, y se manifiestan predominantemente como metabolismo anormal de la glucosa. Se han descrito tanto cetoacidosis diabética como hiperglucemia hiperosmolar que generalmente responden a la administración exógena de insulina.

La reducción de la síntesis de insulina como resultado de la inhibición inducida por L-asparaginasa de la síntesis proteica, por una parte, y la secreción de insulina desordenada o una reducción en el número de receptores de insulina, por otra parte, se están discutiendo como posibles causas de esto.

Los factores de riesgo para la hiperglucemia son la edad >10 años, el exceso de peso y el síndrome de Down.

Por lo tanto, se indican pruebas regulares de orina y de azúcar en sangre en el tratamiento con L-asparaginasa.

La diarrea puede ser causada por alteraciones en la función pancreática exocrina.

Se han notificado casos aislados de hipotiroidismo secundario transitorio y una disminución de la globulina de unión a la tiroxina sérica. También se ha descrito el hipoparatiroidismo.

#### 7. Trastornos del metabolismo:

Los aumentos no dependientes de la dosis de nitrógeno ureico en la sangre se producen ocasionalmente y casi siempre indican un desequilibrio metabólico prerrenal. Ocasionalmente, el aumento de los niveles séricos de ácido úrico (hiperuricemia) y puede producir hiperamonemia.

Se ha observado un cambio en los valores de lípidos en la sangre (por ejemplo, aumento o disminución del colesterol, aumento de los triglicéridos, aumento de la fracción de VLDL y disminución de LDL, aumento de la lipoproteína lipasa) en la mayoría de los casos sin síntomas clínicos y sin la necesidad de cambiar tratamiento. Los cambios también pueden estar asociados con la administración concomitante de glucocorticoides.

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



En presencia de valores extremadamente elevados (por ejemplo, triglicéridos > 2000 mg / dl), se aconseja una estrecha vigilancia debido al aumento del riesgo de pancreatitis.

#### 8. Infecciones e infestaciones:

Pueden ocurrir infecciones durante el tratamiento con regímenes que contienen L-asparaginasa. A menudo no se puede determinar si estos son causados por la L-asparaginasa, la enfermedad subyacente o medicamentos concomitantes.

#### 9. Trastornos generales:

El aumento de la temperatura corporal, en la mayoría de los casos, se reduce espontáneamente, puede ocurrir entre 2 y 5 horas después de la inyección. Se ha observado comúnmente dolor (dolor en las articulaciones, dolor de espalda y dolor abdominal) en relación con reacciones alérgicas y pancreatitis. En casos muy raros se ha observado fiebre alta (hiperpirexia) que amenaza la vida.

#### 10. Trastornos del sistema inmunológico:

La formación de anticuerpos específicos contra la proteína L-asparaginasa extraña es muy frecuente; Esto puede causar reacciones alérgicas clínicas, y puede conducir a la inactivación de la L-asparaginasa.

Las reacciones alérgicas se han observado muy frecuentemente después de la administración de L-asparaginasa (en aproximadamente 20-35% de los pacientes) durante el tratamiento y pueden tomar la forma de eritema local, urticaria y dolor en el lugar de la inyección. Hasta 10% de shocks anafilácticos y broncoespasmos pueden ocurrir.

La probabilidad de reacciones alérgicas aumenta con el número de dosis administradas. Sin embargo, en raros casos, pueden producirse reacciones alérgicas en la primera administración de L-asparaginasa.

En algunos pacientes, los anticuerpos neutralizantes de la L-asparaginasa pueden formarse sin la aparición de síntomas clínicos de hipersensibilidad. Sin embargo, estos anticuerpos pueden conducir a una inactivación más o menos rápida y por lo tanto a la eliminación acelerada de L-asparaginasa ("inactivación silenciosa"). Por lo tanto, es aconsejable medir el nivel de L-asparaginasa (para detalles, véase Boos, J. y otros, Eur. J. Cancer 32A: 1544 - 50 (1996) o Lanvers, C. et al.; Anal. Biochem. 309: 117 - 126 (2002) y, alternativamente, la información del producto Medac Asparaginase-Activity-Test (MAAT)).

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



Las pruebas intracutáneas pre no excluyen el riesgo de reacciones anafilácticas. Si ocurren síntomas alérgicos, el fármaco debe interrumpirse inmediatamente. Dependiendo de la gravedad del cuadro clínico, se indica como contramedida la administración de agentes antihistamínicos, cortisona y, en caso necesario, sustancias estabilizadoras de la circulación.

En la mayoría de los casos, el tratamiento puede continuarse cambiando a una preparación de L-asparaginasa diferente.

#### 11. Trastornos hepatobiliares:

Los cambios en los parámetros del hígado son muy comunes. Un aumento no dependiente de la dosis de fosfatasa alcalina, Transaminasas séricas, LDH, amoniaco (Hiperamonemia) y se ha observado bilirrubina sérica. Se puede observar con mucha frecuencia un hígado graso. Ha habido informes raros de colestasis, ictericia, células hepáticas necrosis e insuficiencia hepática con resultado fatal.

El deterioro de la síntesis de proteínas puede conducir a una disminución de las proteínas séricas. Los niveles de albúmina sérica experimentan una disminución no dependiente de la dosis durante el tratamiento en la mayoría de los pacientes. Las fracciones  $\alpha 2$  y  $\beta$  parecen ser más frecuentemente afectadas, mientras que la fracción  $\alpha 1$  no se modifica. Dado que el nivel de albúmina sérica es importante para la función de unión y transporte de algunos fármacos, el nivel de albúmina sérica debe ser monitoreado, particularmente si se utiliza la terapia combinada. Edema puede ocurrir como resultado de Hipoalbuminemia.

Durante o después del final del tratamiento con L-asparaginasa, el nivel de amilasa sanguínea puede aumentar. En tales casos, no se debe administrar L-asparaginasa adicional.

#### Interacciones:

##### Interacciones Medicamentosas:

Vincristina: Un incremento en la toxicidad y el riesgo de aparición de reacciones de tipo anafiláctico pueden ser asociadas con la administración de Vincristina conjuntamente o inmediatamente después del tratamiento con Asparaginasa.

Prednisona: El uso concomitante de Prednisona y Asparaginasa puede incrementar el riesgo de un cambio en los parámetros de la coagulación (Por ejemplo, un decrecimiento en los niveles del Fibrinógeno y el AT III).

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



□ **Metotrexate y Citarabina:** Metotrexate y Citarabina pueden interferir en diferentes formas: La administración previa de estas sustancias pueden incrementar sinérgicamente el efecto de la Asparaginasa. La administración subsecuente puede atenuar antagónicamente el efecto de la Asparaginasa.

□ **Medicamentos en General:** Asparaginasa puede incrementar la toxicidad de otros medicamentos, por su influencia sobre la función hepática.

□ **Anticoagulantes**

El uso de L-Asparaginasa Medac puede conducir a factores fluctuantes de la coagulación. Esto puede promover la tendencia a sangrado y/o trombosis.

Por lo tanto, se necesita precaución cuando se administran simultáneamente anticoagulantes como cumarina, heparina, dipiridamol, ácido acetilsalicílico o antiinflamatorios no esteroideos.

□ **Vacunación**

Como resultado de la situación general y teniendo en cuenta la combinación más utilizada quimioterapia y la enfermedad subyacente, la vacunación concomitante con vacunas vivas aumenta el riesgo de infección grave. Por lo tanto, la inmunización con vacunas vivas debe tener lugar al menos 3 meses después de la finalización del tratamiento antileucémico

Vía de administración:

Vía Intramuscular (IM)

Intravenosa (IV)

Dosificación y Grupo etario: Posología, forma de administración y duración del tratamiento

La administración de Asparaginasa 10000 medac debería realizarse únicamente bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento anticanceroso.

Se aconseja realizar la prueba de Prick (Colocar por medio de una sonda 1 gota de la solución ya preparada sobre el lado interno del antebrazo y luego evitando el sangrado puncionar con una lanceta estéril en la epidermis a través de la gota. Luego de 3 minutos retirar la gota con una gaza. Esperar otros 20 minutos y observar las reacciones: no es aconsejable iniciar la terapia con L- Asparaginasa en caso de haber eritema y formación de pápulas) ó una prueba intracutánea (diversas concentraciones en sus diluciones respectivas) antes de iniciar con el tratamiento y antes de cada

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



session para de esta manera disminuir el riesgo de posibles reacciones de hipersensibilidad mediadas por la IgE.

Se recomienda administrar una infusión de prueba (una infusión de 1000 U i.v.) una hora antes del tratamiento intravenoso, puesto que existen también reacciones de hipersensibilidad mediadas por por a IgG y IgM.

La dosis intravenosa promedio diaria en al monoterapia es de 200 U/Kg de peso para niños y 6000 U/m<sup>2</sup> para adultos. Estas dosis pueden aumentarse según el caso hasta 1000 U/Kg de peso y más. Dosificaciones más elevadas (1500 U/kg ó 45000 U/m<sup>2</sup> y más) se utilizan más en tratamientos cíclicos (por ej: 2 veces a la semana) Bajo esta dosificación es la administración intravenosa obligatoria.

La Asparaginasa 10000 medac se utiliza más en protocolos de quimioterapia combinada con otros citostáticos. En estos casos existen otras indicaciones en cuanto a la forma de aplicación, la dosificación, y la duración del tratamiento. La dosis media para aplicaciones intramusculares de 100 a 400 U/Kg día ó 3000-12000 U/m<sup>2</sup> día. En estos casos no debe administrarse más de 5000 U/2 ml en el lugar de aplicación. Si es necesario administrar más de 5000 U como dosis única, entonces se recomienda más de un lugar de aplicación.

#### Forma de administración

Para la administración de una infusión intravenosa continua, se disuelve la cantidad calculada de L- Asparaginasa en 250-500 ml de solución salina fisiológica y se infunde por algunas horas.

El polvo se disuelve en 4,0 ml de agua para inyecciones, los cuales se inyectan en el frasco ampolla por medio de una jeringuilla tomando en cuenta que el líquido solo roce las paredes.

Luego se gira sin agitar el frasco ampolla (evitar la formación de espuma). La solución a utilizarse es opaca.

La solución ya reconstituida puede según los esquemas de tratamientos aplicarse intramuscularmente sin necesidad de diluirse.

La sustancia una vez reconstituída (4,0 ml de agua para inyecciones) se mantiene a temperatura ambiente por 6 horas.

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





#### Duración del tratamiento

La Asparaginasa 10000 medac debe utilizarse tanto en la monoterapia como en las terapias combinadas hasta completar un ciclo de tratamiento. Si se presentan efectos colaterales ó causa daños orgánicos se debe considerar prudente interrumpir el tratamiento con la Asparaginasa 10000 medac

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018006411 emitido mediante Acta No. 02 de 2018, numeral 3.2.3.4 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017181890
- Información para prescribir allegada mediante Acta No. 2017181890

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, 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.

### 3.4. ACLARACIONES

#### 3.4.1. LOKELMA® 5 g LOKELMA® 10 g

Expediente : 20152627  
Radicado : 20181210408  
Fecha : 12/10/2018  
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S.

#### Composición:

Cada sachets contiene 5 g de Ciclosilicato de sodio y zirconio  
Cada sachets contiene 10 g de Ciclosilicato de sodio y zirconio

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a suspensión oral

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



La salud  
es de todos

Minsalud

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 18 de 2018 numeral 3.1.1.6. SEMNNIMB, en el sentido de señalar que es como aparece a continuación, y no como en el Acta mencionada:

El interesado debe justificar el no uso de comparador activo dado que existen alternativas disponibles.

Así mismo, la Sala no recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo ciclosilicato de sodio y zirconio son moléculas suficientemente conocida.

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

Siendo las 16:00 del día 18 de Diciembre de 2018, se da por terminada la sesión extraordinaria.

---

**JORGE OLARTE CARO**  
Miembro SEMNNIMB

---

**JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ**  
Miembro SEMNNIMB

---

**MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO**  
Miembro SEMNNIMB

---

**MARIO FRANCISCO GUERRERO**  
Miembro SEMNNIMB

---

**FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL**  
Miembro SEMNNIMB

---

**JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ**  
Miembro SEMNNIMB

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



La salud  
es de todos

Minsalud

---

**KERVIS ASID RODRIGUEZ VILLANUEVA**  
Miembro SEMNNIMB

---

**CLAUDIA YANETH NIÑO CORDERO**  
Miembro SEMNNIMB

---

**JOHANNA ANDREA GARCIA CORTES**  
Miembro SEMNNIMB

---

**ROSANA RAMIREZ PEDREROS**  
Miembro SEMNNIMB

---

**LAURA ANGÉLICA PINEDA VELANDIA**  
Miembro SEMNNIMB

---

**MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL**  
Miembro SEMNNIMB

---

**ANGELICA GINNETH FULA ARGUELLO**  
Miembro SEMNNIMB

---

**GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ**  
Secretaria SEMNNIMB

---

**FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN**

**Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos**  
**Presidente SEMNNIMB**

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